

THÈSE

40

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Mademoiselle LIMOUSIN Marthe

Née le 9 Août 1944 à Vendôme (Loir-et-Cher)

Présentée et soutenue publiquement le 29 MARS 1971,

THÉRAPEUTIQUE DE L'HYPERTENSION ARTÉRIELLE PAR L'ASSOCIATION
MÉTHOSERPIDINE - DIPROPHYLLINE - CYCLOTHIAZIDE

(Etude portant sur 340 cas)

Président : Monsieur Jacques LEMÉNAGER, Professeur

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Mademoiselle LIMOUSIN Marthe

Née le 9 Août 1944 à Vendôme (Loir-et-Cher)

Présentée et soutenue publiquement le

THÉRAPEUTIQUE DE L'HYPERTENSION ARTÉRIELLE PAR L'ASSOCIATION
MÉTHOSERPIDINE - DIPROPHYLLINE - CYCLOTHIAZIDE

(Etude portant sur 340 cas)

Président : Monsieur Jacques LEMÉNAGER, Professeur

- 2

Par délibération en date du 29 Mai 1969
la Faculté a arrêté que les opinions émises dans
les dissertations qui lui seront présentées doivent
être considérées comme propres à leurs auteurs et
qu'elle n'entend leur donner aucune approbation, ni
improbation.

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE CAEN

PROFESSEURS

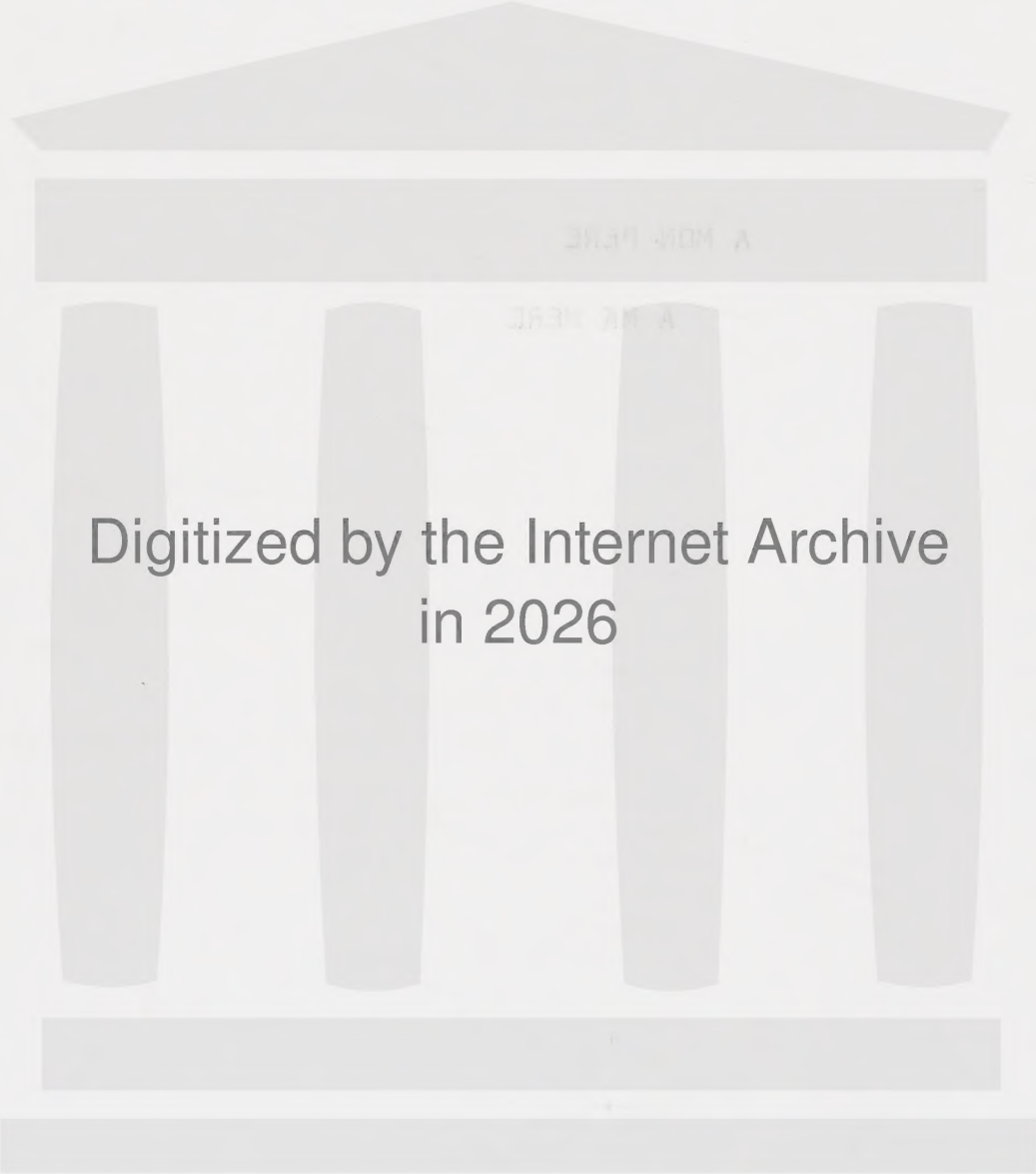
MM. PORIN	Clinique médicale A
BONNET	Clinique obstétricale
GUIBE	Clinique chirurgicale A
LACROIX	Clinique et pathologie chirurgicales B
LEMAIRE	Physiologie
LEMENAGER	Pathologie générale et expérimentale
LE TALAER	Toxicologie
LHIRONDEL	Clinique médicale infantile
MARCY	Pharmacodynamie
OLIVIER	Clinique médicale B
PHELINE	Anatomie
POULAIN	Médecine opératoire
ROBBA	Pharmacie chimique
SAVINI	Pharmacologie
VALLA	Médecine générale et thérapeutique
VILLEY	Clinique médicale C

PROFESSEURS AGREGES

MM. BRION	Psychiatre
CAEN	Hématologie, sérologie, immunologie
CATTAN	Médecine générale et thérapeutique
DAVERNE	Electro-radiologie
DESCHAMPS	Dermatologie
DROSDOWSKY	Biochimie médicale
EVRARD	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
FABRE	Physiologie
FERNANDEZ	Physique médicale
FOUCAULT	Médecine générale et médecine expérimentale
GAUBERTI	Médecine préventive et santé publique, hygiène
GEORGES	Zoologie
GUIHARD	Médecine générale
IZARD	Histologie et embryologie
KOCH	Matière médicale
LEVY	Gynécologie et obstétrique
LOYAU	Rhumatologie
MOREL	Bactériologie, parasitologie, virologie
MORIN	Neurologie
PAYS	Chimie analytique
PIN	Biochimie médicale
POILPRE	Psychiatre
ROQUES	Chimie organique
ROUSSELOT	Anatomie pathologique
THERET	Histologie et embryologie
VENEZIA	Pédiatrie

A MON PERE

A MA MERE



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41550819_0029

A MONSIEUR le PROFESSEUR LEMENAGER
Professeur de Pathologie Générale et
Expérimentale à la Faculté de Caen

Nous le remercions de la
bienveillance avec laquelle il
nous a guidé et conseillé dans
nos études médicales.

Nous avons toujours admiré
la clarté et la richesse de son
enseignement clinique

Qu'il trouve ici l'expression
de notre profonde reconnaissance.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR Agrégé FOUCOULT
Professeur agrégé de Médecine Générale et
expérimentale

A MONSIEUR LE PROFESSEUR VALLA
Professeur de Médecine Générale et
thérapeutique

A MONSIEUR LE PROFESSEUR SAVINI
Professeur de Pharmacologie

Nous avons suivi leur enseignement
magistral, et leurs leçons chroniques
avec intérêt et admiration.

Qu'ils trouvent ici l'expression
de nos vifs remerciements

- A MONSIEUR LE DOCTEUR DURAND
Médecin-Chef du Centre Hospitalier de PONTOISE
- A MONSIEUR LE DOCTEUR DURIEZ
Professeur agrégé, Chef de Service à l'Hôpital
d'instruction des Armées Begin
- A MONSIEUR LE Docteur KAUFMANN
Médecin Assistant des Hôpitaux de PARIS
- A MONSIEUR LE DOCTEUR MONGIN
Maître de conférence agrégé à la Faculté,
Médecin des Hôpitaux de MARSEILLE, Chef de
service, expert clinicien agrégé
- A MONSIEUR LE DOCTEUR PORTAL
Professeur agrégé, Chef de Service Médecine 3
à l'Hôpital du Val de Grâce
- A MONSIEUR LE DOCTEUR SCHRUB
Professeur de thérapeutique, Médecin des
Hôpitaux
- A MONSIEUR LE DOCTEUR WAREMBOURG
Professeur, Doyen de la Faculté de Médecine
de LILLE, expert clinicien agrégé

Nous leurs sommes reconnaissants
de nous avoir permis d'utiliser
leurs expérimentations cliniques
et d'entreprendre ce travail.

Qu'ils soient assurés de notre
sincère gratitude.

P L A N de la T H E S E

- 1° - Introduction
- 2° - Chimie et Toxicopharmacologie
- 3° - Comment expliquer l'élévation tensionnelle :
données de la pathologie expérimentale
- 4° - Présentation des expérimentations personnelles
- 5° - Etude, analyse et synthèse des 350 observations
des dossiers de Visa
- 6° - Tolérance et effets secondaires
- 7° - Conclusion

I N T R O D U C T I O N

- 1 - Objet du travail
- 2 - Définition de l'Hypertension Artérielle
- 3 - Les Hypotenseurs actuellement utilisés en thérapeutique

I - L'OBJET du TRAVAIL

L'objet de notre travail est l'étude de l'activité hypotensive d'une association médicamenteuse comprenant :

- . Méthoserpidine 20 mgr
- . Diprophylline 50 mgr
- . Cyclothiazide 4 mgr

II - DEFINITION de l'HYPERTENSION ARTERIELLE

L'Hypertension Artérielle fait partie de cette pathologie courante que l'on rencontre quotidiennement :

Il n'y a pas de définition vraie de l'Hypertension Artérielle, elle repose uniquement sur les chiffres de pression ; il faut donc déterminer quels sont ceux qui doivent être considérés comme normaux et quels sont ceux que l'on doit déclarer pathologiques.

Il y a, en effet, un régime tensionnel habituel dans une population donnée, en fonction d'habitudes de vie et d'alimentation données, pour lequel on ne note pas de souffrance particulière du système vasculaire général et des principaux territoires qui réagissent à un excès de tension : coeur, reins et cerveau.

Les limites de la Tension Artérielle normale ont été fixées après les études systématiques sur de grands échantillons et elles ont été codifiées de la façon suivante par un comité d'experts de l'Organisation Mondiale de la Santé :

Avant 60 ans, sont considérés comme normaux des chiffres inférieurs à 140-90 et avant 20 ans, les chiffres sont franchement plus faibles. Une règle indique que :

$$\text{La minima} = \frac{\text{maxima}}{2} + 1$$

En fait, la Tension Artérielle s'élève avec l'âge, comme PICKERNIG l'a bien mis en évidence.

Vers 60 ans, on parlera d'Hypertension Artérielle pour des chiffres tensionnels supérieurs à 160-95 pour certains
170-100 pour d'autres

Les valeurs intermédiaires entre ces chiffres 140-90 et 160-95, soit 150-90, doivent être considérées comme suspectes avant 40 ans.

On peut distinguer :

- des Hypertensions Artérielles purement systoliques
compensant une augmentation du débit cardiaque
- .. des Hypertensions systolo-diastoliques
les plus fréquentes
- des Hypertensions diastoliques pures,
décapitées par une insuffisance cardiaque traduisant l'augmentation des résistances périphériques ou l'accroissement de la masse sanguine.

III - Les HYPOTENSEURS ACTUELS

Les médicaments hypotenseurs sont ceux qui ramènent les chiffres tensionnels augmentés dans les limites des valeurs normales et les y maintiennent.

Les hypotenseurs actuellement utilisés sont innombrables mais de maniabilité et d'efficacité fort inégales.

Nous allons envisager les hypotenseurs utilisés, préciser leur mécanisme d'action, les effets cliniques et leurs voies d'administration tandis que la tolérance de ces médicaments fera l'objet d'un chapitre ultérieur.

A - RAUWOLFIA et ses dérivés

Ces alcaloïdes étaient connus depuis longtemps pour leurs propriétés sédatives ; l'utilisation à partir de 1952 de leur effet hypotenseur a permis d'ouvrir, avec efficacité, l'ère des traitements hypotenseurs de l'Hypertension Artérielle permanente. De très nombreux alcaloïdes ont été isolés de plus de 17 espèces de RAUWOLFIA

- . Rauwolfia serpentina (Réserpine, rescinamide)
- . Rauwolfia vomitaria (Réserpine)

Des alcaloïdes semi-synthétiques ont été obtenus, leurs propriétés hypotensives étant accrues au détriment de leur action sédative (méthoserpine, syrosingopine, bieta-serpine).

. Mode d'action :

Les réserpiniques ont un mode d'action double et complexe :

a) une action centrale, prédominante sur les centres vaso-moteurs diencéphaliques, il s'agit d'une action dépres-

sive liée à l'inhibition des réflexes vasomoteurs hypertenseurs provenant des barorécepteurs carotidiens et aortiques.

b) une action périphérique : il s'agit d'une action vasodilatatrice liée à l'inhibition du système adrénergique.

Ces actions neurosédative et sympatholytique sont expliquées par l'action des réserpiniques sur les mécanismes de neurosécrétion ils entraînent la déplétion des catécholamines (adrénaline ou noredrénaline).

Effets cliniques

. à leur action hypotensive s'ajoute une action sédative et bradycardisante surtout pour la réserpine.

. L'Hypotension artérielle obtenue est modérée, s'installe progressivement, l'hémodynamique cardiaque et rénale n'est pas modifiée.

B - SALIDIURETIQUES

Les Salidiurétiques possèdent une action hypotensive qui semble indépendante, pour une part au moins, de leur action sur le tube rénal de nombreux corps ont été décrits. Les plus anciennement connus appartiennent à la série thiazidique

Les plus utilisés dans le traitement sont :

- . Chlorothiazide (Diurilix)
- . Hydrochlorothiazide (Esidrex)
- . un sulfamide non thiazidique : Chlorthalidone
ou Hygroton

mécanismes d'action

a) l'action du diurétique sur la natriurèse ne peut expliquer à elle seule l'action hypotensive ; en effet, son emploi chez l'homme normal ne provoque pas d'hypotension.

b) l'action hypotensive ne s'explique pas uniquement par la chute de la volémie.

c) les dérivés thiazidiques produisent des modifications de l'équilibre sodé entraînant des variations de concentration du sodium dans divers secteurs de l'organisme et, en particulier, une diminution du sodium intracellulaire. Les muscles lisses des parois artérielles contiennent moins d'eau et de sel, ce qui pourrait expliquer la baisse des résistances périphériques.

d) cette déplétion sodée s'accompagne, pour certains, d'une déplétion potassique qui modifie le rapport potassium intra-cellulaire/potassium extra-cellulaire, augmentant le seuil d'excitabilité des fibres musculaires, ainsi le tonus des muscles lisses des parois artérielles diminuerait.

En conclusion, le mécanisme d'action des dérivés thiazidiques est mal connu et plusieurs hypothèses peuvent être envisagées.

Effets cliniques

Les derniers diurétiques thiazidiques ont une action hypotensive le plus souvent rapide et modérée ; il s'y associe une action natriurétique et diurétique (voir chapitre tolérance).

Il y a potentialisation des drogues agissant en synergie.

C - HYDRALAZINES

Parmi les dérivés phthalzaniques, deux seulement ont été retenus dans le traitement de l'Hypertension Artérielle permanente :

- . l'Hydralazine (hydrazinophthalazine)
- . La dihydralazine

Mécanismes d'action

- . ils ont une action inhibitrice centrale sur les centres vaso moteurs diencéphaliques,
- . ainsi qu'une action périphérique qui associe une vaso dilatation généralisée et une tachycardie,
- . d'autre part, il semble que l'Hydralazine n'agisse que métabolisée, ses métabolites étant seuls actifs
- . l'histamine jouerait un rôle
- . Les hydralazines seraient antagonistes de la sérotonine et de l'angiotensine.

Effets cliniques

- . Il y a augmentation du débit cardiaque et tachycardie
- . La vasodilatation artériolaire intéresse le rein.

D - METHYLDOPA

L'Alpha méthylidopa est un hypotenseur majeur, possède une action progressive et non brutale.

Mécanismes d'action

La méthyldopa possède une action périphérique et centrale :

a) périphérique : un faisceau d'arguments appuie l'hypothèse que : l'alpha méthyldopamine subit une bêta hydroxylation le transformant en alpha méthylnoradrénaline ; cette dernière remplacerait la noradrénaline stockée dans les terminaisons nerveuses, l'alpha méthylnoradrénaline entrerait en compétition avec la noradrénaline ; étant cent fois moins efficace qu'elle, il en résulte une action sympatholytique.

b) centrale : son action centrale est voisine de l'effet sédatif des neuroleptiques.

Effets cliniques

Hypotenseur majeur, l'alpha méthyldopa possède une action progressive et non brutale, il existe cependant un risque d'hypotension orthostatique, il n'y a aucune modification de l'hémodynamique cardiaque ou rénale.

E - GUANETHIDINE et GUANOXAN

La guanethidine, synthétisée par R.A. MAXWELL en 1959, est une des médications hypotensives les plus efficaces employée dans l'hypertension artérielle sévère.

Mode d'action

La guanethidine agit sur les terminaisons nerveuses orthosympathiques post-ganglionnaires, contrairement aux ganglioplégiques, elle n'a pas d'effet parasymphatholytique.

Son mode d'action est voisin de celui de la réserpine : la guanethidine vide la noradrenaline accumulée dans les granulations des extrémités nerveuses sympathiques.

Effets cliniques

- . Cette action hypotensive s'accompagne de manifestations hypotensives brutales en orthostatisme ou à l'effort
- . elle entraîne une diminution du débit cardiaque
- . elle est bradycardisante

F - GANGLIOPLEGIQUES

Très actifs, les ganglioplégiques sont d'un maniement délicat qui les font actuellement réserver au traitement des hypertensions artérielles aiguës. Il s'agit d'agents puissants, à n'utiliser qu'en milieu hospitalier avec les plus grandes précautions : le sujet étant en décubitus dorsal, en perfusion avec un contrôle permanent de la tension artérielle.

Les ganglioplégiques les plus utilisés sont :

- . penthaméthonium (penthonium)
- . méthio-plégium (Arfonad)

Ceux actifs per os :

- . pempidine seule ou associée à l'hydrocarbazine (Normatensyl)
- . mécamylamine (Inversine)

Mécanisme d'action

Les ganglioplégiques réalisent une véritable "sympathectomie chimique". Ils bloquent la transmission nerveuse au niveau des ganglions du système autonome, ils

inhibent les excitations d'origine sympathique et parasympathique, ce qui entraîne :

- . la suppression des reflexes baro-sensibles
- . la diminution du débit cardiaque, ainsi que des débits viscéraux locaux comme le rein
- . le relachement de la vasoconstriction artériolaire.

G - DIAZOXIDE

Le Diazoxide est une benzothiazine, hypotensive sans propriétés diurétiques.

Datant de 1961, cette drogue doit actuellement être réservée aux hypotensions brutales qui compromettent dans l'immédiat le pronostic vital ; traitement d'urgence uniquement administré par voie veineuse.

Mode d'action

Il est mal connu, il est toutefois démontré que l'effet hypotenseur est périphérique, lié à la diminution de l'activité sympathique.

H - INHIBITEURS de la MONO-AMINO-OXYDASE IMAO

A côté de leurs effets psychostimulants et euphorisants, les IMAO sont de remarquables hypotenseurs. Toutefois, les nombreux risques d'intolérance doivent faire considérer leur usage dans l'Hypertension Artérielle comme une thérapeutique d'exception.

Mécanismes d'action

Plusieurs mécanismes ont été invoqués :

- . Ils provoquent un blocage enzymatique de la mono-amino-oxydase, d'où un appauvrissement des stocks de noradrénaline aux extrémités des neurones postganglionnaires sympa-

thiques, entraînant une vasodilatation périphérique.

. Certains I.M.A.O. pourraient entrer en compétition avec la noradrénaline au niveau des récepteurs périphériques musculaires des vaisseaux sanguins.

. à hautes doses, ils provoquent une inhibition du reflexe sino-carotidien.

Effets cliniques :

Ils provoquent des hypotensions appréciables :

. pas d'augmentation du débit cardiaque ni de modifications de la fonction rénale

. Ils peuvent entraîner des troubles psychiatriques et de nombreux autres effets indésirables qui seront envisagés au chapitre de la tolérance.

I - AUTRES PRODUITS

Le Sulfate de débrisoquine et la bethamidine sont deux produits nouveaux utilisés en Grande-Bretagne. Ils ont une action sympatholytique au niveau du neurone post-ganglionnaire, ils abaissent les résistances périphériques, le débit cardiaque reste inchangé, le flux plasmatique rénal diminue.

C H I M I E

T O X I C O - P H A R M A C O L O G I E

C H I M I E

- A) Présentation du Produit
- B) Chimie des trois constituants de l'association hypotensive.

C H I M I E

A) PRESENTATION DU PRODUIT

- dénomination spéciale du produit :
Association hypotensive
- Forme pharmaceutique :
Comprimés
- Voie d'administration :
Voie orale
- Délai de Peremption : 3 ans

Le comprimé comporte deux parties : une externe renfermant le cyclothiazide, une centrale, le noyau contenant la Methoserpidine et la diprophylline.

Dans le noyau est incorporé du polyméthacrylate d'Isobutyle qui détermine l'effet prolongé.

Les contrôles mentionnés dans le dossier technique mettent en évidence le retard de la désintégration du noyau.

L'intérêt majeur de cette préparation est donc l'administration journalière d'une dose unique.

En effet le cyclothiazide a une action prolongée (20 heures en moyenne). La méthoserpidine et la diprophylline incorporées au noyau sont libérées progressivement.

Nous donnerons très rapidement la formule de fabrication.

FORMULE DU MEDICAMENT

- Méthoserpidine 20 mg
- Diprophylline 50 mg
- Cyclothiazide 4 mg

pour 1 Comprimé pesant 600 mg

Composition qualitative de l'excipient :

Acide stéarique - Amidons - Polyméthacrylate d'isobutyle -
Lactose - Talc - Stéarate de magnésium.

FORMULE DE FABRICATION

La nature des excipients et le mode de fabrication concourent à allonger le temps de désagrégation de la partie centrale (noyau) du comprimé contenant deux des principes actifs (méthoserpidine et diprophylline) ; il est donc commode de présenter la formule de fabrication en deux phases distinctes : noyau et couche externe.

Pour une unité opératoire de 100 000 comprimés correspondant à 60 Kg.

Noyau :

- Méthoserpidine 2,000 kg
- Diprophylline 5,000 kg
- Acide stéarique 0,0924kg
- Amidon de riz 0,3000kg
- Elvacit 45 (1) 0,2772kg
- Lactose 3,800 kg
- Stéarate de magnésium 0,400 kg
- Talc 1,1304kg

Poids : 13,000 kg

Couche externe :

- Cyclothiazide (2)	0,400 kg
- Amidon de blé (3)	10,000 kg
- Amidon de riz	3,000 kg
- Amidon traité	0,600 kg
- Lactose	29,000 kg
- Stéarate de magnésium	0,500 kg
- Talc	3,500 kg

Poids : 47,000 kg

Poids total : 60 kg

Matières premières annexes :

- Solvant composé (alcool éthylique 100 c dénaturé
- acétate d'éthyle-isopropanol environ 1,970 L
- Acétate d'éthyle environ 0,400 L

(1) Elvacit 45 :

Appellation intérieure désignant un polyméthacrylate d'isobutyle fabriqué par Du Pont de Nemours et portant la référence Elvacit 2045.

(2) Cyclothiazide :

Dénomination commune internationale recommandée et désignant le composé chimique défini comme suit :

6-chloro 3,4-dihydro 3-(2-norbornèn-5yl) 2 H-1,2,4-benzothiadiazine 7-sulfonamide 1, 1-dioxyde.

(3) Amidon de blé :

Pour compenser les pertes à la dessiccation, on met en oeuvre un excédent de 10 p. cent, soit au total 11,000 kg.

B) CHIMIE DES TROIS CONSTITUANTS DE L'ASSOCIATION HYPOTENSIVE

En ce qui concerne les trois principes actifs entrant dans la composition de cette préparation, tous trois sont connus et déjà largement utilisés en thérapeutique.

1 - La Méthoserpidine est un analogue de la réserpine : la 10 méthoxydeserpidine.

Les études ont nettement établi son action hypotensive comparable à celle de la réserpine dont elle se différencie par l'absence d'effet neurodepresseur et sa faible toxicité. (Réf 3-4-5-6-7).

2 - La Diprophylline : est la 7 dihydroxypropyl - théophylline

Les divers travaux ont montré sa faible toxicité, elle est en effet cinq fois moins toxique que la théophylline ; de plus c'est le moins convulsivant des dérivés théophylliniques.

Ses effets diurétiques s'apparentent à ceux de la théophyllure alors que ses propriétés tonicardiaques et spasmodytiques sont moins prononcées.

Les études cliniques ont confirmé sa bonne tolérance et son activité.

La formule de ce corps est la suivante :

(Références : 8-9-10-11-12-13-14-15)

3) Le cyclothiazide enfin est le (6 chloro 3,4 dihydro - 3, (5 norbornen 2 -YL) -7- sulfamoyl (24) 1-2,4 beuzothiadiazine 1,1 dioxide :

L'étude de son activité diurétique et salidiurétique ainsi que sa toxicité ont été l'objet de nombreux travaux (réf 16-17 - 18-20).

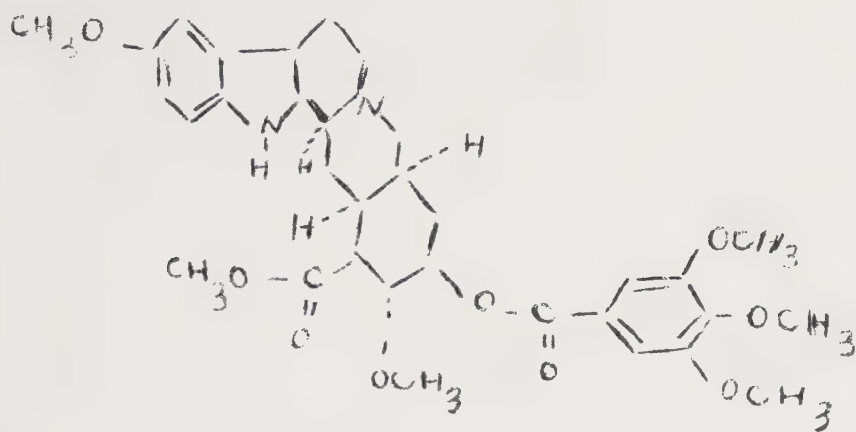
Ces travaux il ressort que :

Le cyclothiazide est environ 100 fois plus actif que la chlorothiazide et de 2 à 4 fois plus actif que l'hydrochlorothiazide du point de vue de l'hydrodimèse et de la natrimèse, sans avoir d'effet important sur la kaliurèse.

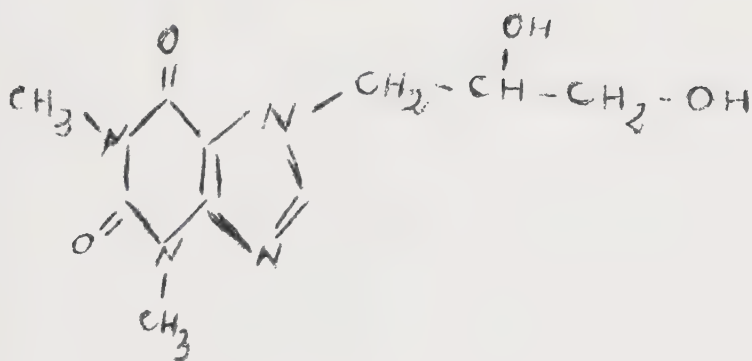
L'emploi du cyclothiazide contre l'hypertension a notamment fait l'objet des publications de JULIUS et coll (18) de SCHWARTZ et coll (19), ce dernier l'ayant utilisé en association avec la réserpine et plus récemment de AUTLITZ et coll (21).

FORMULES CHIMIQUES

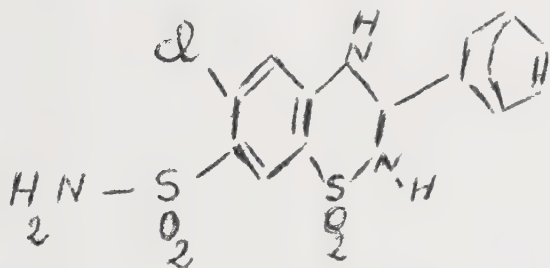
Methoscapidine =



Diprophylline



cyclothiazide



TOXICOPHARMACOLOGIE

Conclusion de l'expertise pharmaco-toxicologique de
Monsieur Robert JEQUIER, docteur en pharmacie : expert
pharmacologue et toxicologue agréé par le Ministère des
Affaires Sociales.

TOXICO-PHARMACOLOGIE

Notre propos est de résumer les travaux du rapport d'expertise pharmaco-toxicologique du Dr. Robert JEQUJER Ref (27).

L'expérimentation effectuée tant sur le plan pharmacologique que toxicologique sur l'Association hypotensive étudiée et sur ses trois principes actifs, permet en l'état actuel des connaissances de tirer les conclusions suivantes :

1°/ Le cyclothiazide, diurétique thiazidique entrant dans la composition de cette association, exerce une activité très nette dès la dose de 50 mg/kg, sur la diurèse du rat en surcharge hydrosaline, activité qui se manifeste surtout par une augmentation de la diurèse aqueuse et de la natrimèse. L'augmentation de la diurèse apparaît de plus, proportionnelle aux doses alors que la kaliurèse modérée que l'on constate également ne paraît pas sensiblement influencée par la posologie.

2°) L'activité natriurétique de l'association est la même que celle du cyclothiazide seul (aux variations d'expérience près ; son action sur la diurèse aqueuse apparaît même plus marquée.

3°/ Etudiée sur l'hypertension "métacorticoïde" expérimentale du Rat, l'association retard produit un effet hypotenseur plus durable que celui produit par la méthoserpidine seule et à la fois plus progressif et plus durable que le mélange en solution des trois principes actifs de l'association.

4°/ Les études de toxicité aiguë effectuées tant sur les principes actifs que sur leur mélange et sur l'association elle-même, sous sa forme retard, ont permis de constater la faible toxicité de cette préparation qui n'est pas toxique à 500 fois la dose humaine.

De plus, la détermination des diverses D L 50 :

D L 50 de la diprophylline qui est le seul des trois principes actifs sur lesquels on puisse effectuer une telle détermination: cette D L 50 étant de 2,450 ± 0,100 g Kg montre que les produits sous forme retard sont moins toxiques que sous forme libre.

Les symptômes d'intoxication observés sont plus tardifs et moins intenses et la mortalité plus tardive également avec la préparation retard, ce qui confirme son effet "retard".

5°/ L'Elvacit 45, homopolymère à 100 % de méthacrylate d'Isodantyle qui détermine l'effet retard, a fait l'objet d'un essai de toxicité en administration prolongée, pendant un mois, chez le rat et le lapin, par incorporation à la nourriture des animaux, à des doses correspondant chez le rat à 2500 fois et chez le lapin à 900 fois la dose humaine. Le produit a été parfaitement toléré et n'a provoqué aucun signe d'intoxication ni aucune lésion décelable à l'autopsie sur les viscères examinés.

6°/ L'Association hypotensive, sous sa forme retard, a fait l'objet d'un essai de toxicité chronique de 3 mois chez le rat, à deux doses correspondant respectivement à 0,2 et 1 comprimé par Kg soit 10 et 50 fois la dose humaine de 1 comprimé par jour.

Ces deux doses ont été parfaitement tolérées et n'ont causé aucune modification de la croissance pondérale des animaux par rapport aux témoins ni aucun trouble sur le plan hématologique.

Du point de vue biochimique sanguin, on observe surtout à la dose la plus élevée, quelques modifications qui ne présentent cependant aucun caractère de gravité.

L'examen des organes et viscères à l'autopsie ainsi que l'examen histologique du Foie, du rein, du thymus, des testicules et des surrénales de tous les animaux n'a rien

révélé d'anormal.

7) Les recherches des effets tératogènes éventuels de la préparation, administrée aux mêmes doses que pour l'essai de toxicité chronique, a été effectuée sur deux espèces animales : Rat et Lapin, elle s'est montrée négative.

*

*

*

HYPERTENSIONS ARTERIELLES EXPERIMENTALES

- 1° - Données expérimentales
- 2° - Comment expliquer l'élévation tensionnelle ?
Hypothèses actuelles
- 3° - Mode d'action de l'Association Hypotensive

HYPERTENSION ARTERIELLES EXPERIMENTALES

I° - DONNEES DE LA PATHOLOGIE EXPERIMENTALES

L'Hypertension Artérielle semble être entraînée par une mosaïque de perturbations qui s'intriquent et ont un effet cumulatif.-

chaque variété étiologique d'hypertension artérielle relève d'un processus physiopathologique dominant.

En nous appuyant sur les données des HT Art. expérimentales nous envisagerons successivement :

1°/ Les facteurs renaux : système rénine angiotensine - aldosterone

2°/ Les facteurs hormonaux : minéralocorticoïdes et sodium

3°/ Les facteurs neurogènes

4°/ Les facteurs génétiques

Puis nous verrons comment expliquer l'élévation tensionnelle : hypothèses actuelles.

1°/ FACTEURS RENAUX

a) HT Art par ischémie rénale

En 1939 GOLDBLATT provoque une HT Art. chez le chien par sténose de l'artère rénale ; toutes les méthodes qui consistent à créer une ischémie rénale déterminent une HT Art.

Après les travaux de BRAUN-MENENDEZ en 1939 et, de PAGE en 1940 l'angiotensine est découverte et l'HT Art. s'explique alors simplement : l'ischémie rénale provoque la libération de rénine et secondairement d'angiotensine dont l'action vasoconstrictive entraîne HT Art.

Par la suite, plusieurs faits ont remis en question cette explication :

- les injections de rénine provoquent une HT Art, mais

s'avèrent incapables d'engendrer une HT Art. permanente.

- Il n'était pas possible, alors, de mettre en évidence une propriété pressive anormale dans le sang des animaux hypertendus.

- l'ablation du rein ischémie n'entraîne pas toujours le retour de la T.Art. à la normale.

Actuellement la relation entre hypertension artérielle d'origine rénale et le système renine-angiotensine n'est plus contesté. Les travaux de BOUCHER (1) grâce à la découverte de méthodes de dosage de l'activité rénine du plasma) ont permis de vérifier que dans HT Art. rénale humaine, il existe une relation nette entre l'activité rénine dans le sang veineux du côté de la sténose et l'efficacité de l'intervention chirurgicale ; confirmant ainsi le rôle de la Rénine.

Cette dernière est produite par les cellules myoepithéliales de l'appareil justagloménulaire, elle détermine dans le sang l'apparition d'angiotensine I puis d'angiotensine II qui stimule la sécrétion d'Aldostérone qui a une action vasoconstrictive.

Le stimulus exact de la sécrétion de rénine n'est pas très bien élucidé et deux hypothèses ont été avancées.

L'hypovolémie ou la baisse tensionnelle entraîne une vasoconstriction de l'artère afférente du glomérule ; l'ischémie entraînant une augmentation de la sécrétion de rénine.

La sécrétion de rénine dépend des variations de la concentration du Na dans l'urine tubulaire.

Dans les conditions physiologiques on sait que la sécrétion de rénine est provoquée par une réduction de la volémie, l'aldostérone ainsi sécrétée détermine une rétention sodée qui restaure la volémie et freine la sécrétion de rénine.

Les travaux de Menard, Meyer, Milliez (3) et de Laragh (4) ont permis d'affirmer que l'action pressive de

l'angiotensine dépend étroitement du bilan sodé. L'action vasoconstrictive de l'angiotensine augmentant avec le bilan sodé. en conclusion, dans certaines conditions pathologiques il y a une augmentation de la sécrétion de rénine puis une hyperproduction de rénine - angiotensine - aldostérone ; entraînant une rétention sodée ; l'ensemble conduisant à une élévation tensionnelle.

b) Les HT Art. réno-prive

En 1905 Paessler et Meineke provoquent une HT Art. par l'expérimentation suivante : héminephrectomie d'un côté, suivie d'une néphrectomie totale de l'autre complétée par l'ablation de l'hémi-rein restant

1949 GROLLMAN et ses collaborateurs déterminent une HT Art. chez un animal par néphrectomie bilatérale, la survie étant assurée par dialyse -

Le rein possède donc un pouvoir hypotenseur, confirmé par d'autres travaux (5) qui montrent que la greffe d'un rein au cou ramène les chiffres tensionnels à la normal.

Ce facteur hypotenseur siège dans la médullaire rénale et dépend de la fonction endocrine du rein.

Plusieurs hypothèses actuelles, soutenues par GROLLMANN (6) MILLIEZ (7) supposent l'existence de plusieurs substances dites antihypertensives (normalisant une tension artérielle préalablement élevée) ou dites hypotensives (abaissant la tension artérielle quelque soit son niveau initial).

Par ailleurs, le rein normal pourrait avoir une action s'opposant à la sécrétion de rénine produite par le rein pathologique (8).

II°/ FACTEURS HORMONAUX : MINERALOCORTICOIDES ET SODIUM

Là encore les données de la pathologie expérimentale sont très nombreuses et très riches.

a) - SURCHARGE EN SEL ET MINERALOCORTICOIDES

en 1943 SE'YE détermine une HT Art. chez le rat par surcharge

* HT.Art = Hypertensions Artérielles

* NA = Sodium - NaCl = Chlorure de Sodium

à la fois en NaCl et en acétate de désoxycorticostérone (en implants sous cutanés).

Il a été prouvé que toutes les autres hormones corticosturrénaliennes : la corticostérone ou l'aldostérone déterminent la même HT Art. pour une rétention sodée rénale identique, cette HT Art est donc bien liée à la rétention sodée.

L'administration de methylandrosténédior et de sel, ou de glycyrrhizine et de sel détermine une HT Art par l'intermédiaire de l'augmentation des sécrétions surrenaliennes produite.

Il faut insister sur le fait que l'apport de Sodium est indispensable à l'action hypertensive du minéralocorticoïde :

: une restriction sodée entraîne l'échec du procédé hypertenseur.

: tandis qu'une surcharge sodée importante aggrave HY Art.

L'administration d'un natriurétique en réduit la gravité.

ces HT Art. peuvent être obtenues avec tous les animaux, mais les animaux jeunes et les mâles y sont particulièrement sensibles.

B) HY Art expérimentale par surcharge isolée en sel.

Plusieurs travaux ont montré que HT Art. peut être déterminée par une surcharge sodée uniquement.

en 1950 SAPIRSTEIN détermine une HT Art et un syndrome polyuro-polydipsique chez le rat en lui faisant prendre des solutions salées très hypertoniques.

En 1953 MENEELY provoque des HT Art. chez le rat plus proches de la maladie humaine par des surcharges sodées plus modestes, mais très prolongées. On peut obtenir divers degrés dans la maladie expérimentale en faisant varier l'intensité de la surcharge sodée : lorsque la teneur en sel de l'alimentation augmente, HT Art provoquée devient de plus en plus élevée, tandis que la mortalité croît.

Le tissu rénal a un rôle protecteur vis-à-vis de ces HT Art, la néphrectomie unilatérale détermine une HT Art constamment plus grave. (Références 9 - 10).

c/ Les HT Art. auto entretenues.

en 1948 FRUDMAN observe que chez le rat soumis à une HT Art. par surcharge en NaCl et DOCA, la suppression des injections de DOCA et le retour à un régime normalement salé ne provoquent pas constamment la normalisation tensionnelle, cette HT Art. est dite "métacorticoïdes" et se rapproche de la maladie hypertensive. DAHL prouve l'existence d'HT Art "métasaline" liée à une surcharge isolée en sel et ne disparaissant pas lorsque le régime alimentaire redevient normal (11).

On ne trouve pas actuellement d'explication sur le, ou les facteurs entraînant la persistance de cette H.T.Art.

III°/LES FACTEURS NEUROGENES

Nous rappellerons brièvement le schéma de "l'arc réflexe barorecepteur" traditionnel et sa physiologie. Il comprend :

- . des zones barosensibles (paroi des sinus carotidiens et de la crosse aortique).
- . des nerfs afférents gagnant les centres bulbaires, ayant une action inhibitrice sur les centres vasoconstricteur, adréalinosécréteur, cardio accélérateur et une action stimulante du centre cardiomodérateur.
- . des nerfs efferents représentées par les chaînes sympathiques et les pneumogastriques.

Physiologiquement la réponse régulatrice à une baisse de la pression artérielle comprend 4 phénomènes :

- augmentation de la fréquence cardiaque.
- augmentation de la puissance des contractions cardiaques
- vasoconstriction artériolaire
- venoconstriction

L'arc réflexe baro régulateur dispose ainsi de mécanismes puissants pour maintenir une T.Art. efficace.

La place dominante qu'il a occupé est remise en question par une meilleure connaissance des centres suprabulbaires et hypothalamiques ;

certaines efferences hypothalamiques gagnent les effecteurs cardio-vasculaires, directement, en court circuitant les centres bulbaires ; d'autres part les centres bulbaires et hypothalamiques interfèrent.

Bien des faits pathologiques peuvent s'expliquer par le fait que les centres hypothalamiques peuvent induire directement des modifications hemodynamiques importantes.

On avait envisagé l'hypothèse selon laquelle HT Art. serait la conséquence de l'altération du système barorégulateur, cette conception n'est plus soutenue actuellement.

HT Art. dite "de défreination" par section des quatre nerfs est très différente de la maladie humaine tandis que les formes neurogènes d'HT Art. provoquées par stimulations auditives répétées ou par conditionnement s'en rapprochent davantage.

IV°/ LES FACTEURS GENE'IQUES

En 1962 DAHL constate que des animaux soumis à la même surcharge sodée, réagissent différemment, certains sont sensibles et deviennent hypertendus ; alors que d'autres sont résistants et demeurent normotendus. Puis il a montré que par croisement des animaux sensibles on obtient des souches dont la presque totalité des animaux répondent à une surcharge sodée par une HT Art, inversement par croisement des animaux résistants on obtient des souches d'animaux demeurant résistants à la surcharge sodée.

Les souches sensibles à la surcharge sodée sont plus réceptifs également à la surcharge en DOCA et en sel, ainsi qu'à HT Art.Rénale. SMIRK par croisement de rats ayant une HT Art. supérieure à la normale obtient des rats développant

spontanément une HT Art.

Les différents travaux ont mis en évidence des souches d'animaux ayant une prédisposition héréditaire aux différents modes d'hypertensions expérimentales.

Le facteur génétique se trouve ainsi mis en évidence bien qu'il n'est pas pu être précisé.

II - COMMENT EXPLIQUER L'ELEVATION TENSIONNEL HYPOTHESES ACTUELLES

Les études hémodynamiques ont montré que Hypertension Artérielle est due à l'élévation des résistances périphériques. Deux hypothèses ont été proposées par J.F. CIER et A. FROMENT pour expliquer cette augmentation des résistances périphériques : (références : 11,12,13,14,15,16).

Dans les HT Art expérimentales, (par surcharge en sodium ou rénales), il a été constaté plusieurs fois que les parois artérielles s'enrichissaient en sodium.

Il a été démontré que :

- . Chez le rat, l'augmentation extracellulaire de sodium est suivie d'une augmentation intracellulaire de sodium

- . que la paroi artérielle est plus riche en sodium que le muscle lisse. La mobilité de l'ion sodium y étant augmentée.

- . la contraction du muscle artériolaire augmente lorsque la concentration sodée intracellulaire par rapport à la concentration sodée extracellulaire augmente.

- . Il est également possible que la concentration en potassium intervienne mais les données sont contradictoires.

- . La vasoconstriction serait associée à une pénétration tissulaire du sodium et déperdition du potassium.

Les études expérimentales de Hypertension Artérielle

ont permis de démontrer la multiplicité des facteurs de la maladie hypertensive :

Surcharge sodée, système renine-augiotensine-aldostérine-fonction antipressive rénale, système nerveux sympathique et les facteurs génétiques.

Les travaux les plus récents de CIER et FROMENT laissent à penser que HT Art. se développe régulièrement à la faveur d'une pénétration anormale de sodium dans le muscle lisse artériolaire.

Dans ces deux hypothèses la surcharge sodée joue un rôle majeur :

1°/ La première hypothèse consiste à considérer l'élévation du débit cardiaque comme étant le fait initial ; l'hypertension n'étant que la conséquence d'une réaction artériolaire visant à réduire l'hyperdébit :

La rétention hydrosaline du secteur plasmatique entraîne une élévation du débit non justifié par l'augmentation des besoins périphériques, ce qui entraîne une réaction d'auto-régulation au niveau des circulations viscérales ; dans le même temps les zones barosensibles s'accoutumeraient à l'élévation tensionnelle. Dans un second temps le débit serait donc ramené à la normale tandis que les résistances périphériques et la Tension Artérielle restent élevés en raison d'un "dérèglement du réflexe baro-sensible.

2°/ La deuxième hypothèse considère que l'augmentation des résistances périphériques dépend d'une modification du muscle lisse artériolaire.

Dans les HT Art. expérimentales par surcharge en sodium avec ou sans mineralocorticoïdes il n'intervient pas de substance vasopressive aussi l'on doit chercher la raison de la vasoconstriction artériolaire dans le muscle lisse lui-même.

Une des hypothèses les plus intéressantes retenues par CIER et FROMENT dans leurs travaux fait appel aux modifications électrolytiques du muscle lisse vasculaire et en particulier à l'augmentation de sa teneur en sodium.

III° - MODE D'ACTION DE L'ASSOCIATION HYPOTENSIVE

Nous allons envisager les différents modes d'action des constituants de l'Association Hypotensive.

A - MODE D'ACTION de la METHOSERPIDINE

Tandis que la réserpine a une double action centrale et périphérique, on a pu constater que plusieurs dérivés dont la méthoserpidine ont perdu tout effet dépresseur sur le S N C, tout en conservant intacte l'action hypotensive de la réserpine (1).

a) L'action centrale de la réserpine qui a disparu pour la méthoserpidine, consiste en une action dépressive directe des centres vaso-moteurs diencéphaliques, avec inhibition des reflexes vaso-moteurs.

b) action périphérique

La méthoserpidine possède une action vasodilatatrice qui n'est pas une action parasymphomimétique (elle n'est pas supprimée par l'Atropine), elle est due à une action sympatholytique.

Cette action neurosédative et sympatholytique est expliquée par l'action des réserpiniques sur les mécanismes de neurosécrétion la réserpine et ses dérivés entraînent la déplétion des stocks de catécholamines (adrénaline et noradrénaline) situés aux extrémités des terminaisons nerveuses sympathiques. Cette déplétion serait secondaire à la suppression du transfert des catécholamines synthétisées dans les mitochondries vers leurs sites de stockage.

De même, la teneur en sérotonine de tous les organes et en particulier, du cerveau, de l'intestin, des plaquettes, est diminuée.

(1). L. VELLUS : conférence faite devant l'académie de pharmacie le 3.12.1958 (Annales pharmaceutiques françaises).

Les dérivés de la RAUWOLFIA possèdent en plus de leurs effets hypotenseurs, une action sédative et bradycardisante. L'action hypotensive obtenue est modérée, s'installe progressivement, sans rupture brutale des conditions cardio-vasculaires, en particulier en orthostatisme.

Le débit cardiaque et l'hémodynamique rénale ne sont pas modifiée.

Par voie parentérale (voie d'urgence) les délais d'action sont les suivants :

l'action débute	:	1 H à 3 H
" est au maximum	:	1 4 H
" disparaît en	:	4 h à 12 H

Par voie orale qui nous intéressera davantage ici :

l'action débute après	:	3 à 6 jours
" est au maximum	:	3 à 6 semaines
" persiste	:	15 jours après arrêt du traitement

B - MODE D'ACTION du CYCLOTHIAZIDE

Le cyclothiazide est un dérivé thiazidique salidiurétique. Nous allons rapidement exposer son mécanisme d'action (nous nous en rapportons aux nombreuses études faites sur le chlorothiazide et l'Hydrochlorothiazide).

a) L'action hypotensive ne peut s'expliquer du seul fait de la natriurèse : chez l'homme normal, aucune hypotension ne peut être obtenue.

- b) On constate une chute momentanée de la volémie qui ne permet pas d'expliquer l'hypotension obtenue : au cours de traitement prolongés, la volémie revient spontanément à la normale en trois ou quatre semaines, alors que la natriurèse persiste.

Un régime normalement salé n'empêche pas l'effet hypotenseur mais cet effet est surtout marqué lorsqu'il existe une balance sodée négative.

- c) Les modifications de l'équilibre sodé produites par les dérivés thiazidiques entraînent des variations de concentration du sodium dans divers secteurs de l'organisme et en particulier, une diminution du sodium intracellulaire.

Les muscles lisses des parois artérielles voient ainsi diminuer leur contenu en eau et en sel, ce qui pourrait expliquer la baisse des résistances périphériques.

En effet, cette hypothèse est très discutée, d'autant plus que le diazoxide entraîne une chute notable de la pression artérielle, en même temps qu'une rétention sodée.

- d) La déplétion potassique induite sur les thiazines pourrait, pour certains, modifier le rapport :

$$\frac{K \text{ Intra cellulaire}}{K \text{ Extra cellulaire}}$$

et partant, augmenter le seuil d'excitabilité des fibres musculaires. Il y aurait ainsi diminution de la contractilité et du tonus des muscles lisses des parois artérielles.

- e) L'action de ces diurétiques est certainement périphérique et elle n'est pas expliquée par une diminution du débit cardiaque qui ne varie guère habituellement et a même tendance à augmenter dans les traitements prolongés.

Au total, le mécanisme de la réduction de pression artérielle que les dérivés thiazidiques produisent chez des sujets hypertendus est mal connu.

Sans être entièrement expliqué par elles, il semble lié à la diurèse sodée, à la diminution de la volémie, même si celle-ci est transitoire, et à la déplétion du contenu des cellules musculaires des artérioles en sel et en eau.

C - MODE D'ACTION de la DIPROPHYLLINE

La Diprophylline, dérivé de la Théophylline, a un mécanisme d'action voisin.

Classiquement, cette dernière a plusieurs actions :

- a) stimulante du système nerveux central et de la respiration (action convulsivante)
- b) stimulante du muscle strié
- c) stimulante sur le muscle cardiaque
- d) action spasmolytique
- e) permet la vasodilatation des artères coronaires
- f) action diurétique.

Comparons l'action de la Diprophylline et de la Théophylline

	a	b	c	d	e	f
Théophylline	++	++	+++	+++	+++	+++
Diprophylline	0	+	+	+	+	+++

Pratiquement sans action stimulante du Système nerveux central

Elle a une action diurétique égale à la théophylline

D - CONCLUSION sur les MECANISMES d'ACTION de cette ASSOCIATION HYPOTENSIVE

L'action hypotensive de cette Association résulte :

• de l'action de la METHOSERPIDINE

- 1° - Pas d'action dépressive sur le système nerveux central
- 2° - Action sympatholytique

• de l'action du CYCLOTHIAZIDE

- 1° - diurèse sodée assurée
- 2° - diminution de la volémie
- 3° - déplétion en eau et en sodium des cellules musculaires des artérioles

• de l'action de la DIPROPHYLLINE

- 1° - action diurétique
- 2° - vasodilatatrice et spasmolytique.

P R E S E N T A T I O N
des EXPERIMENTATIONS PERSONNELLES

- 1 - Présentation et synthèse des résultats
- 2 - Tableaux récapitulatifs
- 3 - Les 32 Observations

PRESENTATION DES EXPERIMENTATIONS PERSONNELLES

I - MATERIEL D'ETUDE

1° - Nombre de malades et répartition

Notre expérimentation personnelle a porté sur 32 malades, tous hospitalisés :

- . 20 furent hospitalisés au C.H.U. de CAEN (Service du Professeur LEMENAGER)
- . 12 furent hospitalisés à l'Hôpital Psychiatrique d'ALENÇON (Service du Docteur MAHON)

Les malades se répartissent de la façon suivante :

- . Sexe : - Hommes 23, soit 71 %
 - Femmes 9, soit 29 %

. Répartition selon l'âge :

- Enfant : 1
- de 21 à 40 ans : 0
- de 41 à 50 ans : 1
- de 51 à 60 ans : 7
- de 61 à 70 ans : 10
- de 71 à 80 ans : 12
- plus de 80 ans : 1

2° - Affections présentées par les malades, symptômes traités par le produit :

Les 32 malades traités par l'Association hypotensive étaient tous des sujets hypertendus. Chaque malade a été l'objet d'un examen clinique complet ainsi que d'investigation paracliniques s'efforçant de préciser.:

- . l'état des artères, en particulier humérales et radiales, auscultation des artères carotides, iliaques ou fémorales, ainsi que l'auscultation des régions para-ombilicales à la recherche d'un souffle produit par la sténose d'une artère rénale.

- l'état du coeur : interrogatoire recherchant des douleurs angineuses à la marche ou spontanées, dyspnée d'effort, recherche de crises d'oppression nocturne, toux et expectoration mousseuse.

- auscultation cardiaque permettant d'entendre un souffle systolique doux d'insuffisance mitrale fonctionnelle, ou un éclat de B2 au foyer aortique.

- un examen radiologique
- un Electro-Cardiogramme
- un examen viscéral complet à la recherche d'une insuffisance cardiaque gauche ou globale
- sans oublier le TR et TV

- L'état du système nerveux

- l'interrogatoire précisant l'existence d'éclipses cérébrales

- l'activité motrice et réflexe
- un Electro-Encéphalogramme
- l'état psychologique et le comportement

- F.O.

- précisant le stade I, II, III, IV
- la pression de l'artère centrale de la rétine

- Etats des reins

- l'interrogatoire portant sur les antécédents rénaux
- palpation des fosses lombaires
- de nombreux examens paracliniques ont permis d'apprécier le reventissement rénal de l'Hypertension Artérielle
- dosage pondéral de l'albumine pendant 24 h, examen cyto-bactériologique du culot urinaire (Addis-Hamburger)
- dosage de l'urée dans le sang par la mesure de sa clearance
- épreuve à la P S P, concentration de VOLHART
- Radiographie des reins - U G I V

• Dosages biologiques systématiquement demandés

- Ionogramme sanguin et urinaire, Na +, cl - , K +, RA
- hyperglycémie provoquée à jeun
- dosages sanguins du cholestérol et des lipides
- catécholamines urinaires
- N F S - V S

Il n'a pas été pratiqué d'Arterrographie Rénale.

A la suite de ce bilan effectué pour chaque malade, il a été possible de préciser les formes étiopathogéniques des Hypertensions Artérielles traitées ainsi que leurs différents caractères cliniques.

a) Formes étiopathogéniques des hypertensions artérielles traitées

- Hypertensions artérielles essentielles .. 27 soit 67 %
- Hypertensions artérielles secondaires ... 1 soit 4,5%
 - HT Art. rénales
 - néphropathies parenchymateuses
 - lésions vasculo-rénales
 - phéochromocytomes
 - syndrome de CONN
 - coartation aortique 1
 - divers 4

b) Importance clinique des Hypertensions Artérielles traitées :

Il est possible de classer nos malades en 4 groupes, selon que leur hypertension s'accompagne ou non de manifestations cliniques et électriques

- 1° - HY Art. sévères où les chiffres tensionnels sont très élevés et associés à des lésions viscérales sévères

10 cas, soit 31 %

- 2° - HY Art. importantes où les chiffres tensionnels sont élevés mais sans lésions associées

11 cas, soit 34 %

3° - HT Art. moyennes où les chiffres tensionnels sont augmentés

9 cas soit 27 %

4° - HT Art. bénignes - HT Art. purement systoliques ou HT. Art. avec chiffres légèrement augmentés

2 cas soit 7 %

Dans les 31 % HT Art sévères s'accompagnant de lésions viscérales, les principales complications retrouvées sont :

- Obs. n° 3 (Accidents vasculaires cérébraux
 (Hypertrophie ventriculaire gauche
 (Arythmie avec fibrillation
- Obs. n° 4 (Accidents vasculaires cérébraux
 (E.C.G. : Onde Q large et crochétée en D3 et VF
- Obs. n° 5 (Signes fonctionnels : Dyspnée d'effort
 (Angor
 (Artérite des membres inférieurs
- Obs. n° 8 (Insuffisance cardiaque gauche et épisodes
 (d'oedèmes pulmonaires
 (E.C.G. : hypertrophie ventriculaire gauche
 (avec arythmie par fibrillation auriculaire
- Obs. n° 13 (séquelles d'infarctus du myocarde
 (Angor peu évolutif
- Obs. n° 14 (Insuffisance cardiaque clinique avec gros
 (foie et reflux hépato-jugulaire
- Obs. n° 20 (Céphalées avec éclipses visuelles
 (Angor
 (E.C.G. : Hypertrophie ventriculaire gauche
- Obs. n° 23 (Electrocardiogramme : hypertrophie ventriculai
 (re gauche
 (séquelles d'infarctus antéro-septale
- Obs. n° 30 (Accidents vasculaires cérébraux (hémorragies
 (méningées)
 (souffle systolique aortique avec éclat B1
 (E.E.G. : troubles du tracé
- Obs. n° 31 (Artérite des membres inférieurs
 (E.C.G. : extrasystoles ventriculaires et

Obs. n° 31 (allongement de Q.T.

En résumé :

- . Complications cardiovasculaires 10 cas
 - Troubles coronariens 5
 - HVG. IC.
 - Troubles du rythme 8
 - Artérite des membres inférieurs 2
- . Accidents vasculaires cérébraux 3 cas
- . Complications rénales 0

Le F.O. a été exploré dans 10 cas, se répartissant :

- . Normal 3 soit 30 %
- . Stade I 1 soit 10 %
- . Stade II 5 soit 50 %
- . Stade III 1 soit 10 %
- . Stade IV 0 soit 0 %

Enfin, sur le plan général, Hypertension était associée dans 4 cas à :

- . un Lymphosarcome (Observation n° 2)
- . un syndrome de compression médiastinale (Obs.n°16)
- . un cancer bronchique (Observation n° 19)
- . une cirrhose du foie (Observation n° 20)

c) Classification des Hypertensions Artérielles traitées selon le niveau des chiffres tensionnels

Les Hypertensions artérielles ont été classées en 4 groupes selon la valeur de la tension artérielle diastolique. Etant donné l'extrême instabilité de la tension artérielle d'un jour à l'autre, nous avons choisi la méthode des moyennes des chiffres recueillis sur plusieurs jours.

Nous distinguons :

- . Groupe I - Les HT Art. purement systoliques ou transitoires

0 Cas

- . Groupe II - Les HT Art. modérées où la tension artérielle diastolique est comprise entre 95 et 110 CmHg
(supérieure ou égale à 9,5 ou 10,5)
la Tension Artérielle systolique étant élevée.

4 cas soit 14 %

- . Groupe III - Les HT Art. nettes où la Tension Artérielle est comprise entre 110 et 130 CmHg (supérieure ou égale à 11)
la Tension Artérielle systolique étant nettement élevée

23 cas soit 70 %

- . Groupe IV - Les HT. Art. élevées où la Tension Artérielle Diastolique est supérieure ou égale à 130 CmHg (supérieure ou égale à 13) et la Tension Artérielle systolique très élevée.

5 cas soit 16 %

13 - CONDUITE DE L'EXPERIMENTATION

1° - Mode d'administration

Le médicament a toujours été donné en comprimés par voie buccale.

2° - Posologie

Elle a varié de 1 à 2 comprimés par jour, en une prise unique le matin :

- . 1 comprimé tous les jours le matin dans... 14 ca
- . 1 comprimé 1 jour sur deux dans 1 ca
- . 1 comprimé en traitement discontinu,
6 jours sur 7 dans 5 ca
- . 1 comprimé 1/2 en 1 seule prise le matin
dans 3 ca

, Posologie de 1 comprimé puis 2 comprimés
dans 9 cas

3° - Durée du traitement

L'expérimentation clinique s'est déroulée du 15/2/1970 au 30/06/1970. Les durées du traitement ont été les suivantes :

. Moins de 30 jours dans 21 cas, soit 64 %

de 7 jours dans 0 cas

de 8 à 14 jours dans 8 cas

de 15 à 21 jours dans 10 cas

de 22 à 30 jours dans 3 cas

. de 1 à 3 mois dans 1 cas, soit 4%

. de 3 à 4 mois dans 1 cas, soit 4%

. de 4 à 5 mois dans 9 cas, soit 28%

. de plus de 5 mois dans 0 cas

4° - Traitements associés

L'Hypotenseur a été prescrit seul dans 15 cas

Du potassium a été apporté par voie orale dans 15 cas

L'hypotenseur a été associé à d'autres médicaments (vasodilatateurs coronariens, protecteur vasculaire) des Neuroleptiques (Tranquillisants sédatifs) dans 11 cas.

5° - Contrôle du traitement

Le traitement a été contrôlé par la mesure, tous les jours, matin et soir, de la tension artérielle au repos.

Les contrôles biologiques ont été réguliers tous les 3 ou 4 jours au début du traitement puis espacés tous les 15 jours (contrôle de la N F S - ionogramme - diurèse - urée sanguine - F.O.)

III - RESULTATS, ACTIVITE DU PRODUIT ETUDIE

1° - Détermination des critères d'efficacité

L'efficacité d'un médicament hypotenseur doit se juger à son action :

non seulement sur les chiffres tensionnels
mais aussi sur les signes fonctionnels

a) En ce qui concerne les signes fonctionnels

Nous avons considéré le résultat comme :

- . BON : lorsqu'il y a disparition complète des troubles
- . MEDIOCRE : lorsque ceux-ci ne s'effacent que partiel-
lement
- . NUL : lorsqu'ils persistent sans la moindre améliora-
tion.

b) En ce qui concerne la Tension Artérielle

Nous avons apprécié les résultats en fonction de l'abaissement obtenu :

1) Les résultats sont qualifiés d'excellents ou très bons lorsque :

- . La Tension artérielle systolique moyenne baisse d'une valeur égale ou supérieure à 4 CmHg
- . La Tension artérielle diastolique moyenne baisse d'une valeur égale ou supérieure à 3 CmHg

ou les chiffres tensionnels se normalisent.

2) Les résultats sont qualifiés de bons lorsque :

. La tension artérielle systolique baisse d'une valeur égale ou supérieure à 2,5 CmHg (entre 2,5 et 3,9 CmHg)

. La tension artérielle diastolique baisse d'une valeur égale ou supérieure à 1,5 CmHg (entre 1,5 et 2,9 CmHg).

3) les résultats sont qualifiés de Médiocres lorsqu'il y a une légère détente tensionnelle, la Tension artérielle systolique baissant de moins de 2 CmHg et la diastolique de moins de 1,5 CmHg

4) Les résultats sont considérés comme Nuls lorsque la baisse des chiffres tensionnels est transitoire, ou qu'elle porte uniquement sur la Tension Artérielle systolique

2° - Résultats d'ensemble

a) En ce qui concerne les signes fonctionnels
Angor, dyspnée d'effort, céphalée, vertiges ont toujours disparu rapidement, les résultats peuvent être considérés comme excellents en ce qui concerne les signes fonctionnels.

b) En ce qui concerne les chiffres tensionnels

Résultats	Critères	Nombre de cas	%
Très bons Excellents	normalisation ou T.Art.S baisse de 4 CmHg T.Art.D baisse de 3 CmHg	17 cas	52 %
Bons	T.Art.S baisse de 2,5 T.Art.D baisse de 1,5	4 cas	13 %
Médiocres Assez Bons	Légère détente tensionnelle durable	9 cas	28 %
Nuls	baisse transitoire ou systolique	2 cas	7 %

Soit : Très bons et Bons résultats 65 %
Médiocres et Nuls 35 %

3° - Résultats détaillés

Nous avons cherché à préciser les facteurs susceptibles d'avoir une influence sur les résultats : sexe, âge, posologie.

a) Rôle de l'âge

Efficacité du produit sur la Tension Artérielle systolique et diastolique en fonction de l'âge :

- . Avant 45 ans : 1 cas
 T.B..... 1
- . Entre 45 ans et 70 ans : 18 cas
 T.B..... 9 cas soit 50 %
 E 2 cas soit 12 %
 Moyens 6 cas soit 33 %
 Nuls 1 cas soit 5 %
- . Après 70 ans : 13 cas
 T.B..... 7 cas soit 54 %
 B 2 cas soit 15 %
 Moyens 3 cas soit 25 %
 Nuls 1 cas soit 16 %

Dans le cas précis de nos 32 malades traités par l'Association Hypotensive, les résultats ne semblent pas dépendre de l'âge du sujet.

b) Rôle du sexe

Les résultats en fonction du sexe sont les suivantes :

- . Hommes : 23 cas
 T.B..... 14 cas soit 60,7 %
 B 1 cas soit 4,3 %
 Moyens 7 cas soit 30,7 %
 Nuls 1 cas soit 4,3 %

• Femmes : 9 cas

T.B.....	3 cas soit 33 %
B	3 cas soit 33 %
Moyens	2 cas soit 22 %
Nuls	1 cas soit 12 %

Résultats très différents d'un sexe à l'autre : 60,7 % de très bons résultats parmi les hommes et 33 % parmi les femmes. Ces résultats sont difficiles à interpréter, étant donné le trop petit nombre de cas de femmes.

c) Rôle de la posologie quotidienne

Les résultats selon la posologie quotidienne sont les suivants :

• Posologie de 1 comprimé le matin : 14 cas

TB	8 cas soit 57 %
B	1 cas soit 7 %
Moyens	5 cas soit 36 %
Nuls	0 cas

• Posologie de 2 comprimés le matin : 9 cas

TB	5 cas soit 55,5 %
B	0
Moyens	3 cas soit 33,3 %
Nuls	1 cas soit 11,2 %

• Posologie de 3 comprimés le matin : aucun cas

• Posologie discontinue avec prise de 1 comprimé 1 jour sur deux ou 6 jours sur 7 : 5 cas

TB	3 cas soit 60 %
B	1 cas soit 20 %
Moyens	0
Nuls	1 cas soit 20 %

En résumé :

	TB + B	Moyens + Nuls
1 comprimé	64 %	36 %
2 comprimés	55,5 %	44,5 %
1 jour sur deux 6 jours sur 7	80 %	20 %

Bien qu'il soit difficile de conclure étant donné le petit nombre de cas, on peut constater :

- . que c'est aux doses élevées que les résultats sont les moins bons, ceci n'étonnera pas puisque la posologie a été augmentée en raison même du peu d'efficacité thérapeutique.

- . que les meilleurs résultats ont été obtenus avec une posologie discontinue de 1 jour sur 2 ou 6 jours sur 7. Nous verrons ultérieurement si ces résultats se confirment.

d) Temps de latence

Nous avons cherché le délai moyen pour obtenir des résultats stables selon les différentes catégories de résultats.

Le délai moyen a été évalué à :

- . 8,5 jours pour les très bons résultats
- . 17 jours pour les bons résultats
- . 17 jours pour les résultats moyens

e) Action retard du produit, sa durée sur 24 heures

10 malades (observations de 20 à 30) ont été l'objet d'une surveillance spéciale cherchant à préciser la durée d'action de l'association hypotensive ; la pression artérielle a été vérifiée matin, midi et soir au repas, pendant 10 jours :

Nous n'avons jamais noté de modification significative de la Tension artérielle durant les 24 heures qui suivent la prise unique du matin.

En ce qui concerne notre expérimentation, nous pouvons conclure qu'une prise unique suffit pour assurer une action hypotensive d'au moins 24 heures.

IV - LA TOLÉRANCE

La tolérance doit être envisagée d'un double point de vue : clinique et biologique.

A - TOLÉRANCE CLINIQUE

Dans l'immense majorité des cas, la tolérance a été parfaite et nous n'avons observé :

- . ni troubles digestifs
- . ni troubles neurologiques
- . ni troubles cutanés
- . ni troubles cardiaques

Aucune intolérance vraie n'a été observée et la prise systématique de la tension artérielle en position couché et en position debout a révélé une hypotension orthostatique dans deux cas :

Observation n° 25 (hypotension orthostatique passagère

Observation n° 26 (hypotension orthostatique se répétant et obligeant à interrompre le traitement étant donné le grand âge de la malade et l'état cardio-vasculaire défaillant.

B - TOLÉRANCE BIOLOGIQUE

1° - Contrôle hématologique

pratiqué chez 12 de nos patients (Obs.n° 20 à 32) avant et pendant le traitement, n'a révélé aucun signe de toxicité sanguine immédiate ou différée.

Certains des contrôles ont été pratiqués entre les 60ièmes et 120ièmes jours de traitement et donnent toute sécurité sur ce point.

2° - Contrôle des fonctions rénales

a) Volume urinaire

La diurèse évolue de façon variable sous l'action du médicament.

Les variations moyennes notées pour 10 malades montrent

- . une diminution de 250 ml (Obs. n° 13)
- . une augmentation de 250 ml dans 4 cas (Obs. n°s 2, 4, 14, 19)
- . une augmentation de 500 ml dans 3 cas (Obs. n°s 3, 10, 2)
- . une augmentation de 750 ml dans 1 cas (obs. n° 7)
- . une augmentation moyenne maximum de 1 l dans 1 cas (Obs n° 8)

b) taux d'urée sanguine

Le taux d'urée sanguine a fait l'objet d'une étude détaillée chez 19 de nos patients. Il ressort de cette étude :

- . l'urée sanguine reste égale avant et après le traitement dans 2 cas (Obs. n°s 22 et 25)
- . L'urée sanguine diminue dans 3 cas (Obs. n° 6 baisse de 0,12 - Obs. n° 26 baisse 0,10 - Obs. n° 31 baisse de 0,14)
- . L'urée sanguine augmente dans la grande majorité des cas (voir tableau)
 - augmentation insignifiante dans 4 cas, voisine de 0,08 ou 0,06 gr/l
 - augmentation plus importante dans 7 cas, voisine de 0,14 ou 0,15 gr/l
 - augmentation maximum dans 3 cas (Obs n° 5 = de 0,4 obs n° 17 = de 0,50 - Obs n° 20 = de 0,25)

3° - Contrôle de l'équilibre hydro-électrolytique (voir tables)

L'association hypotensive comportant un dérivé thiazidique, le médicament étudié semble avoir dans ce domaine, une action bien caractéristique.

a) une action nette sur la Kaliémie

La Kaliémie s'abaisse de façon notable chez 26 des 32 malades, soit 81,2 %

Cet abaissement est variable et est compris entre 3,4 et 3,5 meq et 2,6 ou 2,5 meq pour les valeurs les plus basses.

Cette baisse de la Kaliémie présente certaines particularités

- . Il est parfaitement toléré, n'occasionne aucun trouble clinique ni électrocardiographique, il est dépisté par des dosages systématiques
- . Il survient rapidement dès le début du traitement
- . Il n'y a aucun parallélisme entre la chute de la kaliémie et l'action hypotensive
- . Il réagit bien à l'administration buccale de potassium qui fut donné dans 15 cas.

b) une action moindre sur la natrémie

Nous avons noté les variations maximum de la natrémie pour chaque malade ; presque toujours une diminution

- . variations maximum de 14 meq
- . variations moyennes de 8 ou 9 meq
- . variations minimum de 3 ou 4 meq

c) Action sur la chlorémie

Les discrètes variations de la chlorémie n'ont aucune signification particulière.

4° - Contrôle de l'équilibre Acido basique

Les contrôle du PH et de la réserve Alcaline ont montré des variations minimales ne nécessitant aucune mesure

particulière.

V - CONCLUSION DE CETTE EXPERIMENTATION PARTIELLE PORTANT SUR
32 MALADES

1° - Vis à vis des chiffres tensionnels

L'association hypotensive s'avère :

- . efficace dans 65 % de très bons et bons résultats
- . moins efficace dans 35 % des cas (résultats médiocres ou nuls)

2° - Vis à vis des signes fonctionnels

Les résultats obtenus sur la céphalée, vertiges et autres signes fonctionnels ont été jugés excellents

3° - La Tolérance

Dans tous les cas la tolérance a été bonne

L'Hypokaliémie induite par la médication n'a occasionné aucun trouble.

4° - La posologie

Elle semble pouvoir être fixée à 1 ou 2 comprimés en une seule prise le matin, 6 jours sur 7 ou 1 jour sur 2. L'avantage qu'il y a à prescrire des doses plus élevées ne paraît pas évident.

TOLERANCE BIOLOGIQUE

N°Ob.	FO	Kaliémie valeur la + basse notée	Urée	Variation maximum de la Natrémie	Variation de la diurèse
1	II	3,4 meq	-	2 meq	-
2	III	3,4 meq	-	8 meq	+ 250 ml
3	II	3 meq	-	5 meq	+ 500 ml
4	N	3,7 meq	-	4 meq	+ 250 ml
5	-	3,3 meq	Aug. de 0,49 puis V de	9 meq	-
6	-	3,4 meq	baisse de 0,12	4 meq	-
7	II	3,1 meq	-	8 meq	+ 750 ml
8	II	3,1 meq	-	4 meq	+1000 ml
9	-	4,1 meq	-	3 meq	-
10	N	3,4 meq	-	4 meq	+ 500 ml
11	N	3,3 meq	-	5 meq	-
12	I	3,4 meq	-	10 meq	-
13	II	2,5 meq	-	3 meq	- 250 ml
14	-	2,9 meq	-	1 meq	+ 250 ml
15	-	3,1 meq	Aug. de 0,14	3 meq	-
16	-	3,6 meq	Aug. de 0,10	14 meq	-
17	-	3,2 meq	Aug. de 0,20 à 0,50 puis 0,98	5 meq	-
18	-	2,6 meq	Aug. de 0,14	6 meq	-
19	-	3,5 meq	Aug. de 0,13	7 meq	+ 250 ml
20	-	3,9 meq	Aug. de 0,25	2 meq	+ 500 ml
21	-	3,2 meq	Aug. de 0,07	3 meq	-
22	-	4,5 meq	=	2 meq	-
23	-	3,3 meq	Aug. de 0,06	7 meq	-
24	-	3,7 meq	Aug. de 0,08	6 meq	-
25	-	3,5 meq	=	2 meq	-
26	-	3,4 meq	baisse de 0,10	3 meq	-
27	-	4 meq	Aug. de 0,17	4 meq	-
28	-	3,3 meq	Aug. de 0,03	4 meq	-
29	-	3,2 meq	Aug. de 0,08	4 meq	-
30	-	3 meq	Aug. de 0,13	6 meq	-
31	-	3,7 meq	Baisse de 0,14	5 meq	-
32	-	3 meq	-	6 meq	-

Age	Sexe	Gravité clinique - complications	T. Art. avant traitement	Posologie	Durée totale	T. Art. après traitement	Évaluation des résultats	Autres traitements	Tolérance clinique Remarques	Nature de l'HT. Art.	Ancienneté
1 65	M	Moyenne	17-11	(1 c-8 (2 c10	18 jours	17-10	Nuls	-	Tr. bonne	E. - 3 ans	
2 53	M	Sévère	20-12	(1 c10 (2 c14	24 jours	17-10	A. Bon	K	Tr. bonne	Lymphosarcome	
3 66	M	Sévère	19-12	(1 c-8 (2 c-9	17 jours	18-10½	A. Bon	K	Tr. bonne	E. - 5 ans	
4 64	M	Sévère	20-11	(1 c-12 (2 c-4	15 jours	15-10	A. B.	-	Tr. bonne	Asc1 - 5 ans	
5 68	M	Sévère	20-10	1 c-21	21 jours	16-9	Bons	-	Tr. bonne	Asc1 - 5 ans	
6 74	M	Moyenne	19-11	1 c-14	14 jours	17-10	A. B.	-	Tr. bonne	E. - quelques mois	
7 64	M	Importante	19-11	(1 c-10 (2 c-19	28 jours	15-9	T. B.	K	Tr. bonne	E. - quelques années	
8 67	M	Sévère	21-12	(1 c-8 (2 c-7	15 jours	16-9	T. B.	K	Tr. bonne	E. - 10 ans	
9 56	M	Importante	20-11	(1 c-10 (2 c-14	14 jours	13-9	T. B.	-	Tr. bonne	E. 5 ans	
10 55	M	Importante	20-12	1 c-15	15 jours	15-8	T. B.	-	Tr. bonne	E. 1 an	
11 52	M	Bégnine	16-10	1 c-14	14 jours	14-9	T. B.	-	Tr. bonne	E. 3 ans	
12 77	M	Moyenne	20-11	1 c-10	10 jours	15-9	T. B.	-	Tr. bonne	E. 20 ans	
13 70	M	Moyenne	16-10	1 c-14	14 jours	14-9	T. B.	K	Tr. bonne	E. plus. années	
14 78	M	Importante	20-11	1 c-10	10 jours	14-9	T. B.	K-thiophyl lime Vibra mycine	Tr. bonne	E. quelques mois	
15 50	M	Importante	21-13	1 c-18	13 jours	14-9	T. B.	-	Tr. bonne	E; récente	
16 67	M	Moyenne	18-11	1 c-14	14 jours	15-9	T. B.	-	Tr. bonne	Syndrôme médiastinal	10 ans

17	50	M	Moyenne	18-11	1c-24 j	24 jours	14-8	T.B.	-	Tr. Bonne	E 3 ans
18	48	M	Bénigne	16-10	1c-8 j	8 jours	15-9	A.B.	-	Tr. bonne	E 1 an - B.B.S.
19	71	M	Importante	19-11	1c-20 j	20 jours	15-9	T.B.	-	Tr. bonne	E quelques années cancer bronchique
20	70	M	Sévère	21-12	1c-18 j	18 jours	16-9	T.B.	-	Tr. bonne	E 5 ans - cirrhose éthylrique
21	55	F	Moyenne	17-12	1c6/7 j	3 mois $\frac{1}{2}$ 105 j	15-9	T.B.	K-neuro- leptique	Tr. bonne	E plusieurs années
22	76	F	Sévère	23-16	1c1/2 j	3 mois 90 j	15-9	T.B.	K-neuro- leptique	Tr. bonne	E récente
23	75	F	Sévère	23-13	1c6/7 j	4 mois $\frac{1}{2}$ 135 j	16-8	T.B.	K-hydrat- gine Ini- gor	Tr. bonne	E plusieurs années
24	75	F	Importante	19-12	1c6/7 j	4 mois $\frac{1}{2}$ 135 j	15-7	B.	K-séda- tif	Tr. bonne	E plusieurs années
25	72	F	Importante	18-12	1c6/7 j	20 jours	16-9	Nuls	K-Diamox Malaises	Lipothymie	E plusieurs années
26	64	F	Importante	20-17	1c4mois $\frac{1}{2}$	125 j	17-12	A.B.	neuro- leptique	Lipothymie A.B.	E plusieurs années
27	76	F	Importante	20-12	(1c-10j) (1 $\frac{1}{2}$ c-4m)	130 j	15-10	A.B.	-	Tr. bonne	E plusieurs années
28	62	F	Moyenne	19-12	(1c-10j) (1 $\frac{1}{2}$ -4m)	130 j	14-9	E.	Sédatif	Tr. bonne	E indéterminée
29	81	F	Importante	20-11	1c6/7j	135 j	16-9	B	K-Neuro- leptique	Tr. bonne	E indéterminée
30	69	M	Sévère	22-12	(2c-15j) (1 $\frac{1}{2}$ -6/7)	4m $\frac{1}{2}$ 135j	16-8	T.B.	K-Neuro- leptique	Tr. bonne	E indéterminée
31	75	M	Sévère	23-13	(1c-10j) 2c-4m	130 j	16-9	T.B.	K. protec- teurs vasculai- res	Tr. Bonne	E récente - alcoolique
32	16	M	Moyenne	16-11	2c6/7j	130 j	13-8	T.B.	K	Tr. bonne	EILHER DANOS Coartation aortique inopérable

P R E S E N T A T I O N

des 340 OBSERVATIONS

1 - Présentation et synthèse des résultats

2 - Tableaux récapitulatifs

Les 340 Observations des dossiers de visas ont été étudiées par les expérimentateurs cliniciens :

- . Docteur DURANI - Médecin du Centre Hospitalier de PONTOISE
- . Docteur DURIEZ - Professeur agrégé, Chef de Service à l'Hôpital d'instruction des Armées Begin
- . Docteur KAUFMANN - Médecin-Assistant des Hôpitaux de PARIS
- . Docteur LEMENAGER - Professeur de la Faculté de CAEN
- . Docteur MONGIN - Maître de conférence agrégé à la Faculté, Médecin des Hôpitaux de MARSEILLE, Chef de Service, expert clinicien agrégé
- . Docteur PORTAL - Professeur agrégé, Chef de Service Médecine 3 à l'Hôpital du Val de Grâce
- . Docteur SCHRUB - Professeur de thérapeutique, Médecin des Hôpitaux
- . Docteur WAREMBOURG - Professeur, Doyen de la Faculté de Médecine de LILLE, expert clinicien agrégé

PRESENTATION DES 340 OBSERVATIONS

I - MATERIEL D'ETUDE

1° - Nombre de malades et répartition (voir tableau 1 & 2)

Notre étude porte sur 340 malades, pour la plupart hospitalisés. Il se répartissent de la façon suivante :

. Sexe

- Hommes	184 cas soit 54,5 %
- Femmes	156 cas soit 45,5 %

. Selon l'âge

- Enfant	1 cas soit 0,3 %
- de 21 à 30 ans :	5 cas soit 1,5 %
- de 31 à 40 ans :	14 cas soit 4 %
- de 41 à 50 ans :	58 cas soit 16,5 %
- de 51 à 60 ans :	79 cas soit 22,7 %
- de 61 à 70 ans :	99 cas soit 28 %
- de 71 à 80 ans :	64 cas soit 18 %
- plus de 80 ans :	18 cas soit 5,5 %
- âge non connu :	11 cas soit 3,5 %

Le plus grand nombre de malades a entre 50 et 70 ans, ce nombre diminue aux âges extrêmes de la vie.

	Kauf- man	Duriez	Portal Schrub	Mongin bourg	Ware- bourg	Durand	Leménager	Résultats globaux
Nombre d'Observations	50	40	50	40	50	28	32	340 cas
Répartition de cas.								
Obs. selon le sexe :								
- Femmes	25	11	19	22	14	18	9	156 45,5 %
- Hommes	25	29	31	18	36	10	23	184 54,5 %
Nombre d'Observations inter-rétables			5	1				6

REPARTITION SELON L'AGE

Tableau n° 2

	Kaufmann	Duriez	Portal	Schrub	Mongin	Waxenboerg	Durand	Leménager	Résultats globaux
Enfant	0	0	0	0	0	0	0	1	0,3%
de 21 à 30 ans	0	5	0	0	0	0	0	0	1,5%
de 31 à 40 ans	1	4	4	0	0	2	3	0	4 %
de 41 à 50 ans	2	12	18	2	2	16	5	1	16,5%
de 51 à 60 ans	10	13	18	3	6	14	8	7	22,7%
de 61 à 70 ans	16	5	9	12	22	16	10	10	28 %
de 71 à 80 ans	10	1	1	18	8	2	2	12	18 %
plus de 80 ans	0	0	0	15	2	0	-	1	5,5%
âge non connu	11	-	-	-	-	-	-	-	3,5%

2° - Affections présentées par les malades, symptômes traités par le produit

Ici, nous avons adopté la même classification que pour notre expérimentation personnelle :

A - Les Etiologies des Hypertensions Artérielles traitées se répartissent de la façon suivante (voir tableau n° 3)

a) L'Hypertension Artérielle ESSENTIELLE

Lorsqu'aucune étiologie n'a été retrouvée, avec ou sans artériosclérose dans 282 cas sur les 340 malades, soit
85 %

b) L'Hypertension Artérielle SECONDAIRE 15 % des cas

- . Secondaire à une néphropathie (polykystose rénale, glomérulonéphrite, tuberculose rénale)
dans 43 cas, soit 13,5 %
- . aucune cause surrénale n'a été retrouvée
- . 1 cas d'HT. Art. chez un enfant de 16 ans (Obs. n° 32)
secondaire à une coartation aortique inopérable)
soit 1,5 %

c) Les Hypertensions Artérielles traitées étaient parfois associées à une maladie générale

- . Obésité dans 28 cas soit 8,4 %
- . Goutte dans 16 cas soit 4,8 %
- . Diabète dans 50 cas soit 15 %

ETIOLOGIE DES HYPERTENSIONS ARTERIELLES TRAITEES

Tableau n° 3

HT Art. ESSEN- TIELLE	Kauf- mann	Duriez	Portal	Schrub	Mongin	Warem- bourg	Durand	Leménager	Résultats globaux
aucune étiologie n'a été retrou- vée avec ou sans artérios- clérose	48 96%	35	47	35	28	38	20	31	282 85 %
HT Art maligne du sujet jeune	-	-	-	1	-	-	-	-	
HT Art. SECONDAI- RE									
• Néphropathie polykystose gloméruloné- phrite	2	5	3	5	12	8	8	-	43 15 13,5 %
BK	4%								
• Cause surrénale	-	-	-	-	-	-	-	-	
• Coartation aor- tique non opérée	-	-	-	-	-	-	-	1	1 1,5%
HT Art. associée									
• Obésité	0	14			3	0	3	-	28 8,4 %
• Goutte	9	1	8	0	1	0	-	-	16 4,8 %
• Diabète	18% 12	5	7	7	14	4	1	-	50 15 %
	24%								

B - Importance clinique des Hypertensions Artérielles traitées

Selon l'importance clinique de leur Hypertension Artérielle, les malades ont été classés en 4 groupes de gravité croissante (tableau n° 4)

a) Les Hypertensions Artérielles BENIGNES

Il s'agit d'Hypertension Artérielle portant uniquement sur la pression artérielle systolique, ou de malades légèrement hypertendus :

4 cas seulement soit 1 %

b) Les Hypertensions Artérielles MOYENNES

Ce sont des malades dont les pressions artérielles systoliques et diastoliques sont nettement augmentées,

71 cas soit 21 %

c) Les Hypertensions Artérielles IMPORTANTES

Les chiffres tensionnels sont élevés mais cliniquement l'Hypertension Artérielle est bien tolérée et ne s'accompagne pas de lésions viscérales associées (cardiaque, rénale, cérébrale)

134 cas soit 40,2 %

d) Les Hypertensions Artérielles SEVERES

Les chiffres tensionnels sont élevés et cliniquement cette Hypertension Artérielle est grave, s'accompagnant de lésions viscérales diverses,

126 cas soit 37,8 %

HT Art. en fonction de la GRAVITE CLINIQUE

Tableau n° 4

	Kaufmann	Duriez	Portal	Schub	Mongin	Warembourg	Durand	Leménager	Résultats globaux
<u>HT Art. SEVERE</u>									
avec lésions associées	13	6	15	25	20	21	16	10 31 %	156 37,8 %
<u>HT Art. IMPORTANTE</u>									
chiffres tensionnels élevés mais pas de lésions associées	31	18	13	11	11	27	12	11 34 %	134 40,2 %
<u>HT Art. MOYENNE</u>									
chiffres tensionnels nettement augmentés	4	16	17	14	9	2	0	9 27 %	71 21 %
<u>HT Art. BENIGNE</u>									
HT Art. systolique chiffres tensionnels moyennement au-dessus de la normale	2	0	0	0	0	0	0	2 7 %	4 1 %

Il en résulte que la grande majorité des Hypertensions Artérielles traitées (78 %) étaient cliniquement importantes ou sévères.

Dans les Hypertensions Artérielles sévères, les lésions viscérales associées les compliquant étaient (voir détail sur tableau n° 5) :

- . Cardio-vasculaires dans 42,3 %
- . Complications rénales dans 18 %
- . Cérébro-vasculaires dans 9,2 %

Le FO faisant parti de l'examen de tout sujet hypertendu, il a été précisé dans la grande majorité des cas.

- . FO déterminé dans 208 cas, soit 61,4 %
- . le FO n'a pas pu être précisé dans 132 cas, soit 38,6 %

Pour les 208 cas où le FO est connu, la répartition suivant les différents stades I, II, III, IV, est la suivante :

FO Normal	-	-	-	-	-	11	3	14 cas.4,2 %
I	9	12	23	14	8	10	1	77 cas 23 %
II	13	23	20	16	10	4	5	91 cas 23,3%
III	1	4	1	4	10	1	1	21 cas 5,4%
IV	0	0	1	0	4	0	0	5 cas 1,5%
Expérimenta- teur Docteur	Kauf- mann	Du- riez	Por- tal	Mon- gin	Ware- bourg	Du- grand	Leme- nager	Total %

En résumé : 46,3 % des malades avaient un FO aux stades
1 ou II

LES HYPERTENSIONS ARTERIELLES SEVERES, avec LESIONS ASSOCIEES (% des principales complications)

	Kaufmann	Duriez	Portal	Schraub	Mongin	Warembourg	Durand	Leménager	Résultats globaux
<u>CARDIO-VASCULAIRES</u>									
• Tr. Coronariens I.M	33	9	13	13	21	24	18	10	141 cas soit 42,3
• HVG -- IC troubles du rythme	25	6	3	3	7	-	14	5	63 cas soit 51,4
• artérite des mem- bres inférieurs	4	2	10	7	14	-	2	8	49 cas soit 38,5
	4	1	0	3	0	-	2	2	12 cas soit 10
<u>CEREBRO-VASCULAIRES</u>									
• Hémiplégie									
• Hémorragie méningée		3	1	7	8	3	2	3	31 cas soit 9,2
<u>COMPLICATIONS RENALES</u>									
• Urée élevée									
• protéinurie									
• perturbation des épreuves fonction- nelles	17	-	3	5	9	8	8	0	60 cas soit 18

C- CLASSIFICATION des HYPERTENSIONS ARTERIELLES SELON LE NIVEAU DES CHIFFRES TENSIONNELS

En considérant principalement la valeur de la Tension Artérielle diastolique, il a été possible d'établir une classification rigoureuse des HT Art. traitées (tableau n°6)

Là encore, nous avons adopté les mêmes critères que pour notre expérimentation précédente.

- . Groupe 1 : HT Art. purement systoliques ou transitoires

14 cas soit 4,2 %

- . Groupe 2 : HT Art. modérées où la pression artérielle diastolique est comprise entre 95 et 110 cmHg et la pression artérielle systolique élevée

70 cas soit 20 %

- . Groupe 3 : HT Art. nettes où la pression artérielle diastolique est comprise entre 110 et 130 cmHg et la pression artérielle systolique très élevée

180 cas soit 54 %

- . Groupe 4 : HT Art. élevées où la pression artérielle diastolique est supérieure ou égale à 130 cmHg et la pression artérielle systolique très élevée

76 cas soit 21,8 %

EN RESUME : 75,8 % des malades traités avaient une HT Art. nette ou élevée avec une pression artérielle systolique très élevée et une pression artérielle diastolique comprise entre 110 et 130 cmHg ou supérieure à 130 cmHg et

.24,2 % des malades seulement avaient une HT Art. modérée avec une pression artérielle diastolique comprise entre 95 et 110 cmHg.

HYPERTENSIONS ARTERIELLES CLASSEES SELON LES CHIFFRES TENSIONNELS

Tableau n° 6[illegible]

II - CONDUITE DE L'EXPERIMENTATION (tableau n° 7)

A - MODE D'ADMINISTRATION

Le médicament a toujours été donné en comprimés par voie buccale

B - POSOLOGIE

La posologie a varié de $\frac{1}{2}$ comprimé à 3 comprimés

Les modalités d'administration ont été diverses
(tableau n°7) :

- $\frac{1}{2}$ comprimé en 1 prise le matin : 2 cas soit 1,5%
- 1 comprimé en 1 prise tous les jours : 207 cas soit 63 %
- 1 comprimé en 1 prise 1 jours sur 2 15 cas soit 5,5%
- 1 comprimé en 1 prise 6 jours sur 7 ou 4 ou 5 jours sur 7 :
10 cas - 4 %
- 1 comprimé $\frac{1}{2}$ en 1 prise : 13 cas soit 4,5%
- 1 comprimé puis augmentation de la posologie à 2 comprimés
54 cas - 17 %
- 3 comprimés en 1 prise : 11 cas soit 4,5%

La posologie la plus fréquente reste 1 comprimé en 1 seule prise le matin (63 % des cas), posologie qui peut être augmentée à 2 comprimés en une prise unique le matin si les résultats restent insuffisante (17 % des cas)

Les autres posologies sont possibles mais nettement moins fréquentes.

C - DUREE du TRAITEMENT

La répartition est la suivante :

- moins de 30 jours dans 158 cas soit 46 %
- de 1 à 3 mois dans 98 cas soit 30 %
- de 3 à 5 mois dans 51 cas soit 15,3 %
- plus de 5 mois dans 28 cas soit 8,7 %

Durée de moins de 30 jours dans 46 % des cas et de plus de 30 jours avec une moyenne de 120 jours dans 54 % des cas.

Tableau n° 7

[illegible]

D - AUTRES ASSOCIATIONS MEDICAMENTEUSES

. L'Association hypotensive a été prescrite seule dans 265 cas, sur 340 observations, soit 80 %

. Certains expérimentateurs ont préféré prescrire un régime sans sel : 130 cas, soit 39 %

. D'autres ont prescrit du Potassium par voie buccale : 76 cas, soit 20 %

. Dans 73 cas, soit 20 %, d'autres médicaments ont été prescrits en association avec l'Hypotenseur, en particulier : vasodilatateurs coronariens, protecteurs vasculaires, tranquillisants sédatifs et neuroleptiques. Il n'a jamais été constaté de potentialisation, ni de contre indication dans les différentes associations médicamenteuses.

E - CONTROLE DU TRAITEMENT

. Contrôle clinique par la mesure matin et soir de la Tension Artérielle au repos,

. Contrôles biologiques réguliers : NFS - ionogramme - diurèse - urée sanguine - F.O.

III - RESULTATS, ACTIVITE du PRODUIT ETUDIE SUR LES 340 OBSERVATIONS

L'efficacité de l'Association Hypotensive a été jugée en ce qui concerne les signes fonctionnels et la baisse des chiffres tensionnels avec les mêmes critères que précédemment (chap. IV,

A - EN CE QUI CONCERNE LES SIGNES FONCTIONNELS

Dans la presque totalité des cas, il y a disparition complète des troubles fonctionnels liés à l'Hypertension Artérielle, l'amélioration survenant dès la baisse des chiffres tensionnels.

Les résultats sur les signes fonctionnels ont été jugés BONS dans :

Dr.	Kaufmann	Duriez	Portal	Schrub	Durand	Mongin
	18 %	50 %	100 %	100 %	70 %	100 %

BONS résultats dans 75 % des cas

B- EN CE QUI CONCERNE LA TENSION ARTERIELLE

Rappelons, ici, brièvement, les critères d'efficacité :

1° . Résultats excellents ou très bons

- . si les chiffres tensionnels se normalisent
- . ou si la Tension artérielle systolique moyenne baisse d'une valeur supérieure ou égale à 4 cmHg et la Tension Artérielle/Diastolique moyenne d'une valeur supérieure ou égale à 3 cmHg

2° Bons résultats

- . Si la tension artérielle systolique baisse d'une valeur supérieure ou égale à 2,5 cmHg et la tension artérielle diastolique baisse d'une valeur supérieure ou égale à 1,5 cmHg

3° - Résultats médiocres

. si la Tension artérielle systolique baisse d'une valeur inférieure à 2 cmHg

et la tension Artérielle diastolique baisse d'une valeur inférieure à 1,5 cmHg

4° - Résultats nuls

. Lorsque la baisse constatée est transitoire ou qu'elle n'intéresse que la tension artérielle systolique.

RESULTATS D'ENSEMBLE

(voir détails de chaque expérimentation tableau n°8)

Résultats	Nombre de cas	Pourcentage
. Très bons	97 cas	29 %
. Bons	124 cas	37,2 %
. Médiocres ou moyens	69 cas	21,8 %
. Nuls	37 cas	12 %

En résumé, pour les 340 cas, nous avons :

66,2 % de très bons et bons résultats

33,8 % de Moyens ou nuls

Ces résultats confirment ceux que nous avons trouvés.

ETUDE ANALYTIQUE DES RESULTATS SUR LES CHIFFRES TENSIONNELS

Tableau n° 8

	Kaufmann	Duriez	Portal	Schrub	Mongin	Warembourg	Durand	Lemenger	Résultats globaux
<u>Très bons</u>	8	15	16	7	10	20	4	17	97
Normalisation	18 %	37,5%	32 %				14,3 %	52 %	
<u>Bons</u>	24	18	16	18	14	14	16	4	124
T. Art. Diast. baisse de 2 cmHg	53,5%	40 %	32 %				57 %	13 %	37,2 %
T. Art. Syst. baisse de 3 cmHg									== 66,2 %
<u>Assez bons</u>	6	5	11	20	8	7	3	9	
Légère détente tensionnelle	13 %	12,5%	22 %				10,7 %	28 %	69
<u>Nuls</u>	7	2	7	5	4	5	5	2	37
transitoires ou portant sur la T. Art. Syst. seule	15 %	5 %	14 %				17,9 %	7 %	== 33,8 %

RÉSULTATS DÉTAILLÉS

Résultats en fonction de différents facteurs

a) en fonction de l'âge (tableau n° 9)

Nous avons cherché à préciser si les résultats étaient différents selon l'âge des malades

	Avant 45 ans		Entre 45 et 70 ans		Après 70 ans	
	âge	%	âge	%	âge	%
TB	15	34 %	76	36,5 %	25	37,5 %
B	19	42 %	74	35,5 %	23	24 %
M	6	16 %	45	20 %	23	24 %
N	2	8 %	18	8 %	7	14,5 %
340 cas	42 cas soit 12,6 %		212 cas soit 64 %		78 cas soit 23,4 %	

En résumé : % de TB + B résultats et M+N selon l'âge

	Avant 45 ans	Entre 45 et 70 ans	Après 70 ans
TB + B	76 %	72 %	61,5 %
M + N	24 %	28 %	38,5 %

- Jusqu'à 70 ans les résultats sont sensiblement superposables quelque soit l'âge du malades,
- Après 70 ans, légère baisse des résultats bons.

ETUDE DES RESULTATS EN FONCTION DE L'AGE DES MALADES

Tableau n° 9

	Kaufmann	Duriez	Portal	Schrub	Mongin	Warembourg	Durand	Lemenaige	Résultats
<u>AVANT 45 ANS</u>	<u>2</u>	<u>16</u>	<u>8</u>	<u>1</u>	<u>1</u>	<u>2</u>	<u>4</u>	<u>1</u>	<u>42</u> <u>12,6 %</u>
• TB	1	6	2	0	0	4	1	1	15 34 %
• B	0	9	3	0	1	5	1	0	19 42 %
• Moyens	1	1	2	1	0	0	0	0	6 16 %
• Nuls	0	0	0	0	0	0	2	0	2 8 %
<u>ENTRE 45 et 70 ANS</u>	<u>32</u>	<u>22</u>	<u>36</u>	<u>16</u>	<u>27</u>	<u>40</u>	<u>22</u>	<u>18</u>	<u>213</u> <u>64 %</u>
• TB	22	8	8	3	6	15	3	9	76 36,5 %
• B	5	13	14	5	12	10	13	2	74 35,5 %
• Moyens	5	1	11	6	3	10	3	6	45 20 %
• Nuls	0	0	3	2	4	5	3	1	18 8 %
<u>APRES 70 ANS</u>	<u>14</u>	<u>2</u>	<u>1</u>	<u>33</u>	<u>12</u>	<u>1</u>	<u>2</u>	<u>13</u>	<u>78</u> <u>23,4 %</u>
• TB	9	1	0	4	4	0	0	7	25 37,5 %
• B	2	1	0	14	3	0	1	2	23 24 %
• Moyens	3	0	1	12	3	0	1	3	23 24 %
• Nuls	0	0	0	3	2	1	0	1	7 14,5 %

b) Résultats selon la dose (tableau n° 10)

Résultats	1 comp./jour		2 comp./jour		3 comp./jour		1 comp. 1j/2 6j/7	
	Nombre de cas	%	Nombre de cas	%	Nombre de cas	%	Nombre de cas	%
Très bons	71	35,5	34	44,1	4	44,5	5	37,5
Bons	78	38	23	28,9	1	11,5	7	44,5
Moyens	43	20,5	17	22	2	22	1	9
Nuls	13	6	4	5	2	22	1	9

EN Résumé

Résultats	1 comprimé	2 comprimés	3 comprimés	posologie discontinue
Très bons + bons	35,5 %	73 %	56 %	82 %
Moyens + Nuls	26,5 %	27 %	44 %	18 %

1° - La posologie de 1 ou 2 comprimés en une prise unique le matin donne des résultats exactement identiques.

2° - La posologie de 3 comprimés ne présente pas d'avantages les résultats sont nettement moins bons, ce qui m'étonnera pas car la posologie à 3 comprimés par jour correspondant aux cas où la posologie à 1 et 2 comprimés s'est montrée inefficace.

3° - La prescription d'un comprimé 1 jour sur 2 ou 6 jours sur 7 avec un arrêt de 24 ou 48 heures semble présenter un intérêt certain, avec cette posologie les résultats sont également satisfaisants.

RESULTATS SELON LA DOSE

Tableau n° 10

	Kaufmann	Duriez	Portal	Schrub	Mongin	Warembourg	Durand	Leménager	Résultats
<u>1 COMPRIME</u>	20	37	36	38	9	48	8	14	
• Très bons	13	12	8	6	1	20	3	8	71
• Bons	3	23	14	14	5	14	4	1	78
• Moyens			11	13	1	6	1	5	43
• Nuls	4	2	3	5	2	3	0	0	13
<u>2 COMPRIMES</u>	21	3	3	-	29	2	11	9	
• Très bons	15	3	2	-	8	0	1	5	34
• Bons	4	0	1	-	8	0	10	0	23
• Moyens		0	0	-	11	1	0	3	17
• Nuls	2	0	0	-	2	1	0	1	4
<u>3 COMPRIMES</u>	4	0	0	1	2	0	2	0	
• Très bons	4	-	-	-	0	-	0	-	4
• Bons	0	-	-	1	1	-	0	-	1
• Moyens	0	-	-	1	1	-	0	-	2
• Nuls	0	-	-	-	0	-	2	-	2
<u>1 COMPRIME 1.1/2 ou 61/7</u>	0	0	0	9	0	0	0	5	
• Très bons	-	-	-	2	-	-	-	3	5
• Bons	-	-	-	6	-	-	-	1	7
• Moyens	-	-	-	1	-	-	-	1	1
• Nuls	-	-	-	0	-	-	-	1	1

Mais nous devons rester modérés dans la conclusion étant donné le petit nombre de cas (6,8 % par rapport aux 340 cas)

c) Temps de Latence, délai d'action moyenne du produit

Dans notre expérimentation, le délai moyen pour obtenir des résultats stables est de 8,5 jours dans les meilleurs cas et de 17 jours dans les autres cas.

Le Professeur H. WAREMBOURG a recherché et précisé le délai à partir duquel la baisse enregistrée est tenue pour significative.

! Nombre de	!	!	!	!	!	!	!
! malades	!	3	!	8	!	7	!
	!	17	!	12	!	3	!
! Délai en jours	!	2	!	3	!	4	!
	!	5	!	6	!	7	!
! -----	!	-----	!	-----	!	-----	!

ce qui fait une moyenne de 4,7 jours

Ce calcul nous montre qu'une baisse tensionnelle significative s'installe chez les malades après un délai de 4,7 jours.

d) Action retard du produit

Etant donné le mode de fabrication des comprimés de cette association hypotensive comportant :

- un noyau central contenant 2 principes actifs :
Méthoserpidine et diprophylline

- une couche externe renfermant le cyclothiazide permettant la désagrégation lente de la partie centrale, il a été intéressant de vérifier cette action retard cliniquement.

1° - Expérimentation effectuée dans le service du Professeur LEMENAGER :

Nous avons recherché cette action retard,

les Tensions Artérielles de 10 malades ont été régulièrement suivies matin, midi et soir durant 10 jours. Il n'a jamais été noté de variations significatives des chiffres tensionnels.

2° - Expérimentation du Dr. DURIEZ

Il a recherché cette action retard sur 10 malades (même technique) les 10 cas ont été concluants.

La Tension Artérielle se maintient identique durant 24 H pour une prise unique du produit.

3° - Le Dr. SCHRUB précise la prolongation de l'action hypotensive après l'arrêt du traitement. L'action hypotensive se poursuit pendant quelques jours après arrêt de la médication. Dans 37 cas, cette durée a pu être mesurée, elle s'établit de la façon suivante :

Nbre de jours	0	5	+de 5	-de 8	8	+de 8	-de 10	10	+de 10	14	+de 15	30
Nbre de cas	1	1	1	3	3	3	1	9	6	1	6	2

La prolongation de l'action après l'arrêt du traitement a été :

- . inférieure à 1 semaine dans 20 % des cas
- . supérieure à 1 semaine dans 80 % des cas

EN CONCLUSION :

- . Durée d'action d'au moins 24 heures affirmée par l'expérimentation justifiant 1 prise unique par 24 heures.

T O L E R A N C E
=====

- 1 - Tolérance clinique
- 2 - Tolérance biologique
- 3 - Interruption de traitement

TOLERANCE

A - TOLERANCE CLINIQUE

1° - Rappels

L'Association hypotensive étudiée comportant la Méthoserpidine, un cyclothiazide et la diprophylline, nous avons recherché systématiquement les incidents ou accidents dus à chacun des trois constituants :

La Méthoserpidine a une action périphérique sympatholytique uniquement, sans action centrale ; aussi les effets secondaires observés résultent de son action cholinergique et sont bien connus pour tous les dérivés de la réserpine :

- . somnolence, asthénie, hypersudation
- diarrhée, congestion nasale
- plus rarement gynécomastie et galactorrhée

L'absence d'action centrale (action inhibitrice des centres vasomoteurs diencéphaliques) a été confirmée par l'absence d'accidents habituellement redoutés avec les autres dérivés réserpiniques, qui sont :

- . l'apparition de syndromes extrapyramidaux
- . survenue d'état dépressif
- . ulcères gastroduodénaux

La Méthoserpidine permet d'obtenir une hypotension artérielle modérée et d'installation progressive, sans rupture brutale des conditions cardio-vasculaires, en particulier en position orthostatique.

La tolérance des diurétiques thiazidiques est en règle cliniquement excellente, mise à part la possibilité de signes digestifs mineurs tels que nausées, vomisse-

ments, diarrhées.

Le risque essentiel est la constitution d'un état hypokaliémique ; si la Kaliémie est en générale modérément abaissée, dans les traitements prolongés le stock de potassium cellulaire diminue nettement comme le montrent les études du potassium échangeable.

Ces diurétiques entraînent une chute tensionnelle appréciable, mais ne donnent pas en règle de modifications orthostatiques.

2° - résultats obtenus à partir des 340 Observations

La tolérance clinique a été parfaite dans 293 cas, soit 88,3 % et seulement 47 cas, soit 11,7 % ont présenté des troubles cliniques divers se répartissant de la façon suivante (tableau n° 1)

- . Incidents cardio-vasculaires : 21 cas, soit 4,3 %
Hypotensions orthostatiques (8 cas) et Lipothymies (13 cas)
- . Asthénie physique : 21 cas soit 4,3 %

Les autres incidents ont été beaucoup moins fréquents :

- . Malaises indéterminés : 10 cas soit 1,6 %
- . Troubles digestifs exceptionnels : 3 cas soit 0,8 %
Gastralgies (1 cas) - Nausées (2 cas)
- . autres troubles exceptionnels : 2 cas soit 0,7 %

TOLERANCE CLINIQUE

Tableau n° 1[illegible]

B - TOLERANCE BIOLOGIQUE

1° - Contrôle hématologique

Les contrôles pratiqués par les expérimentateurs cliniciens portant sur les 340 cas n'ont jamais révélés de signe de toxicité sanguine immédiate ou différée.

2° - Contrôle des fonctions rénales

Etant donné la présence du cyclothiazide, un bilan rénal rigoureux s'impose. Il a porté sur le volume urinaire et le taux d'urée sanguine, les autres épreuves rénales recherchées avant et après traitement sont toujours restées constantes.

a) Volume urinaire

L'action diurétique de l'association hypotensive a été recherchée cliniquement dans 100 cas qui se répartissent de la façon suivante :

Expérimentateur - Dr	Durand	Mongin	Warembourg	Leménager	Résultats
Nbre de cas total	10	32	48	10	100 cas
Augmentation du volume	10	16	42	9	77 cas 77 %
. 0,1 à 0,2ml	4	-	9	4	17 17 %
. 0,3 à 0,5ml	5	16	20	3	44 44 %
. 0,6 à 1 l et plus	1	-	13	2	16 16 %
Diminution du volume	-	-	-	1	1 cas 1 %
Reste égale avant et après traitement	-	16	6	-	22 cas 22 %

. Augmentation du volume urinaire dans 77 % des cas, variant de 0,2 ml à 1 l 250

- polyurie discrète de 0,1 à 0,2 ml dans 17 % des cas
- polyurie manifeste de 0,3 à 0,5 ml dans 44 % des cas
- polyurie importante de 0,6 à 0,11 et plus dans 16 % des cas

. Le volume urinaire est resté sensiblement identique dans 22 % des cas restants.

b) Taux d'urée sanguine

Le taux d'urée sanguine, vérifié dans seulement 42 cas (ce qui représente un trop petit nombre de cas pour établir des conclusions) a montré :

- . l'urée sanguine reste égale avant et après traitement dans 2 cas
- . l'urée sanguine diminue dans 3 cas
- . l'urée sanguine augmente dans la grande majorité des cas : 33 cas
- . les augmentations les plus importantes notées étant de 0,49 à 0,50 gr/l, les cliniciens ont préféré interrompre le traitement dans 3 cas.

c) Contrôle de l'équilibre hydro-électrolytique

Le dérivé thiazidique de l'association donne au produit une action caractéristique sur l'équilibre hydro-électrolytique, concordant parfaitement avec les résultats que nous avons nous-mêmes trouvés.

A - ACTION sur la KALIEMIE

La Kaliémie a été recherchée et suivie régulièrement au cours du traitement dans 208 cas :

- La Kaliémie est restée stable, pratiquement constante durant le traitement dans 108 cas, soit 52,5 %

- augmentation de la Kaliémie dans seulement 8 cas, soit 3 %

- Diminution de la Kaliémie dans 92 cas, soit 44,5 %.

Les valeurs les plus basses qui ont été enregistrées étant : 2,5 meq ; 2,7 meq ; 1,7 meq.

Expérimentateur-Dr	Lemé-nager	Du-rand	Por-tal	Schruh	Mon-gin	Du-riez	Warem-bourg	Résultats
Nbre de cas	32	28	18	50	34	5	41	208 cas
(augmentation.....)	0	0	0	5	0	0	3	8 3 %
(reste égale)	6	4	0	41	27	0	30	108 52,5 %
(Diminution.....)	26	24	18	4	7	5	8	92 44,5 %
(Valeur la plus basse)	2,5 meq	2,7 meq					1,7 meq	
avec ou sans signes E.E.G.	sans	sans	sans	sans	sans	sans	sans	sans
(augmentation restée égale)	32	20					41 cas	93 cas
(diminution)	+15 meq	+15 meq					+5 meq	
Chl								

Cette baisse de la Kaliémie :

. survient toujours rapidement, dès les premiers jours du traitement, tandis que la chute tensionnelle s'amorce souvent plusieurs jours après.

. parfaitement bien tolérée sur le plan clinique dans la presque totalité des cas, les troubles fonctionnels sont restés rares : asthénie physique (21 cas) malaises indéterminés (10 cas), troubles digestifs, nausées (2 cas), jamais de vomissement, de crampes musculaires, ni de signes électrocardiographiques.

. Cette baisse de la Kaliémie réagit bien à la prise orale de potassium.

B - ACTION sur la NATREMIE et CHLOREMIE

L'action sur la Natrémie et Chlorémie est nettement moins constante.

Ses dosages variant avec les laboratoires, il nous a paru intéressant, à l'intérieur d'une même série de malades, de noter les variations maximum de la Natrémie ou chlorémie. Elles sont toujours restées insignifiantes, variant de ± 5 meq à ± 15 meq, suivant les expérimentateurs.

4° - Contrôle de l'équilibre acidobasique

Les contrôles du ph et de la R.A. confirment ce que nous avons dit dans notre expérimentation personnelle, ils n'ont jamais subi de variation significative.

5° - Contrôle de la glycémie

La glycémie n'a pas varié de façon significative, elle a spécialement été contrôlée chez les sujets hypertendus diabétiques traités par les sulfamides hypoglycémiantes. Il n'y a pas de contre indication à associer l'hypotenseur étudié et les médications antidiabétiques orales.

6° - Fonctions hépatiques

Les dosages du cholestérol, transaminases, et phosphatases sont restés inchangés.

7° - Contrôle de l'uricémie

L'association hypotensive a été employée avec prudence dans les HT. Art de sujets goutteux. Il n'a jamais été noté de modification significative de l'uricémie.

C - INTERRUPTION DU TRAITEMENT

L'interruption du traitement en raison de troubles cliniques ou biologiques est restée exceptionnelle.

Le traitement a été suspendu dans 19 cas, soit 5,7 %
 Dans la plupart des cas, il a été interrompu par prudence
 plutôt que par nécessité :

- . survenue d'accidents vasculaires cérébraux chez des
 sujets âgés souffrant d'artériosclérose : 2 cas
- . Menace de bloc auriculoventriculaire chez un cardiaque
 1 cas
- . O A P chez un cardiaque : 1 cas
- . Hypotension orthostatique : 4 cas
- . Asthénie : 2 cas
- . Troubles digestifs : 2 cas
- . Malaises : 4 cas
- . augmentation de l'urée sanguine : 3 cas

	Kaufmann	Du-riez	Porta	Schubert	Monro	Ware	Du-Grand	Lem-nager	Résultats
<u>Causes cliniques</u>									
.Acc.vasc.cé rébral	-	-	-	1	1	-	-	-	2
.troubles du rythme cardiaque	-	-	-	1	-	-	-	-	1
.O A P	-	-	-	1	-	-	-	-	1
.Malaises	-	-	-	-	2	-	1	-	3
.Hypot.orthost	1	-	-	-	-	-	2	1	4
.Asthénie	1	-	-	-	-	-	1	-	2
.troubles dig.	1	-	1	-	-	-	-	-	2
.gene respirat	1	-	-	-	-	-	-	-	1
<u>Causes biologiques</u>									
.Azotémie	-	-	-	1	2	-	-	-	3
Nbre de cas en tout	4	0	1	4	5	0	4	1	19 cas soit 5,7 %

C O N C L U S I O N
- - - - -

CONCLUSION

L'Hypertension artérielle commune est aujourd'hui l'une des affections les plus fréquentes puisque, selon les statistiques, elle atteint plus du quart de la population.

Or, si l'élévation tensionnelle paraît longtemps bien tolérée, elle n'est jamais sans danger et doit, par conséquent, être considérée d'emblée, même en phase de bonne compensation, comme une affection grave. Il faut donc, dès sa mise en évidence, la traiter.

Les thérapeutiques modernes nous permettent, en effet, depuis peu d'années de mettre en route le traitement dès que le diagnostic est posé ; ce traitement entrepris tôt et poursuivi ensuite sans relâche améliorera considérablement les chances de survie de l'hypertendu qui pourra conserver des activités familiales, sociales et professionnelles.

Les études expérimentales de l'Hypertension artérielle ont permis de démontrer la multiplicité des facteurs intervenant dans la maladie hypertensive :

- . la surcharge sodée,
- . le système rénine - angiotensine - aldostérone
- . la fonction antipressive rénale
- . le système nerveux sympathique
- . et les facteurs génétiques.

Les travaux les plus récents de CIER et FROMENT laissent à penser que l'Hypertension artérielle se développe régulièrement à la faveur d'une pénétration anormale de sodium dans le muscle lisse artériolaire et R. FROMENT conclue : "la surcharge sodée de la musculature artériolaire pourrait représenter le substratum commun des principaux types d'hypertension expérimentale. Ceci assure une base logique au traitement de l'Hypertension artérielle par la déplétion sodée".

L'objet de notre travail est l'étude de l'activité hypotensive d'une association médicamenteuse comprenant :

- . méthoserpidine : 20 mgr
- . diprophylline : 50 mgr
- . cyclothiazide : 4 mgr

Cette étude porte sur 340 malades, hospitalisés pour la plupart 54,5 % d'hommes, 45,5 % de femmes, ayant entre 50 et 70 ans en moyenne.

Il s'agit d'une Hypertension artérielle essentielle dans 85 % des cas (Hypertensions artérielle où aucune étiologie n'a été retrouvée) et d'une Hypertension artérielle secondaire, dans 15 % des cas, à une néphropathie (polykystose rénale, glomérulonéphrite, tuberculose rénale).

Les malades présentent une HT Art. bénigne et moyenne dans 23 % des cas, une HT. Art. importante dans 40,2 % des cas (les chiffres tensionnels sont élevés mais cliniquement bien supportés) et d'une HT. Art. sévère dans 37,8 % des cas (avec lésions viscérales diverses).

La posologie la plus courante employée a été de 1 à 2 comprimés en une seule prise par jour, le matin.

La durée des traitements a varié de 1 mois à 5 mois et plus.

Les résultats de cette expérimentation clinique ont été les suivants :

- . en ce qui concerne les signes fonctionnels : les résultats ont été jugés BONS dans 75 % des cas, ce qui correspond à la disparition complète des troubles fonctionnels dus à l'HT.Art. dès la baisse des chiffres tensionnels.
- . en ce qui concerne les chiffres tensionnels : les résultats ont été les suivants :

- Très bons résultats dans 29 % des cas
- Bons résultats dans 37,2 % des cas
- Moyens ou médiocres dans 21,8 % des cas
- Résultats nuls dans 12 % des cas

ce qui nous donne 66,2 % de résultat satisfaisants, l'action thérapeutique se traduisant par la normalisation des chiffres tensionnels, ou la baisse de la tension artérielle systolique moyenne d'une valeur comprise entre 2,5 et 4 cmHg avec la baisse de la Tension artérielle diastolique moyenne de 1,5 à 3 cmHg ; et 33,8 % de résultats médiocres où la tension artérielle systolique moyenne baisse d'une valeur inférieure à 2 cmHg et la tension artérielle diastolique moyenne baisse d'une valeur inférieure à 1,5 cmHg.

Il nous est apparu important de préciser certains points particuliers de l'action thérapeutique de cette association hypotensive :

a) l'Age

Jusqu'à 70 ans, les résultats obtenus sont superposables, quelque soit l'âge du malade, mais, après 70 ans, l'action du produit est nettement moins bonne.

b) Posologie

La posologie la plus courante est de 1 à 2 comprimés en une prise unique le matin.

A 3 comprimés, l'efficacité du produit ne s'accroît pas.

Par contre, les résultats semblent aussi satisfaisants pour des posologies discontinues, 1 ou 2 comprimés un jour sur deux ou six jours sur sept, avec arrêt de 24 à 48 h.

c) Le temps de latence

Le délai d'action moyen de l'Association hypotensive est de 4,7 jours.

d) l'Action retard du produit :

Rappelons que les comprimés comprennent :

- un noyau central contenant 2 principes actifs : Méthoserpidine et diprophylline
- une couche externe renfermant le cyclothiazide et permettant la désagrégation lente de la partie centrale.

Cliniquement, cette action retard a été vérifiée et est d'au moins 24 heures.

e) La Tolérance clinique

La tolérance clinique a été jugée excellente dans 88,3 % des cas.

Divers troubles cliniques majeurs ont été observés dans 11,7 % des cas : hypotension orthostatique, lipothymie, asthénie physique, malaises indéterminés, nausées exceptionnelles. Il n'a jamais été noté de vomissements, diarrhées, crampes musculaires, de troubles neurologiques, cutanés ou cardiaques.

f) La Tolérance biologique

La tolérance biologique a été régulièrement contrôlée par des examens répétés pendant toute la durée de l'expérimentation :

1) les contrôles hématologiques n'ont jamais montré de variations significatives,

2) Il en est de même des épreuves fonctionnelles hépatiques

3) La fonction rénale :

L'action de l'association hypotensive sur la diurèse a été tout particulièrement contrôlée, étant donné la présence du cyclothiazide :

Nous avons noté une polyurie variant de 0,3 ml à 1 l et plus dans 77 % des cas. La diurèse restant constante dans 23 % des cas seulement.

Les autres épreuves explorant la fonction rénale n'ont jamais subi de variations.

Le taux d'urée sanguine, contrôlé sur un petit nombre de cas, est le plus souvent augmenté, les augmentations les plus importantes étant de l'ordre de 0,49 à 0,50 gr/l.

4°) L'équilibre hydroélectrolytique :

Tandis que la chlorémie et la natrémie subissent de discrètes variations peu significatives, l'action de l'association hypotensive sur la kaliémie est nette :

La Kaliémie augmente dans	3	% des cas
reste stable dans	52,5	% des cas
baisse dans	44,5	% des cas

Cette baisse de la Kaliémie est variable, souvent peu importante, parfois nécessitant la prise de potassium per os. Les valeurs les plus basses ont été de 2,7 meq et 1,7 meq dans une observation.

Elle survient rapidement dès les premiers jours du traitement.

Il n'y a aucun parallélisme entre la chute de la Kaliémie et l'action hypotensive.

La baisse de la kaliémie est bien tolérée sur le plan clinique. Quelques troubles rares ont été notés : asthénie, physique, malaises, troubles digestifs, nausées mais jamais de vomissements, de crampes musculaires, ni de signe électrocardiographique.

Cette hypokaliémie réagit bien à la prise orale de Potassium.

5) L'équilibre acidobasique (contrôle du Ph et RA)

Il ne subit pas de modification significative

6) La Glycémie et l'uricémie ne varient pas.

g) Compatibilité avec les autres associations :

Souvent le produit étudié a été prescrit en association avec d'autres traitement :

- . tonocardiaques
- . protecteurs vasculaires
- . sulfamides hypoglycémiantes
- . neuroleptiques et sédatifs

Il n'a jamais été noté de potentialisation, ni de contre-indication dans les différentes associations médicamenteuses. Bien que la prudence reste la règle habituelle pour les sujets souffrant de diabète ou de goutte.

BIBLIOGRAPHIE

Chapitre : chimie et pharmacologie

- 1 - R. Lefaux, "Chimie et Toxicologie des matières plastiques
Cie Frse d'Edition, Paris 1964
- 2 - J. Autian, J. Pharmaceut. Sc, 1964, 53, 1289
- 3 - M. Peterfalvi et R. Jequier, Arch.Int.Pharmacody,1960,124,237
- 4 - F. Brun et J. Rondelet, Lyon Medical, 1959, n° 46, 843
- 5 - P. Meriel, F. Galinier et coll,Sem.Hop,1959,35e année,n°27.747
- 6 - F. H. Read, Med. J. Of Australia, 1961, n° 7.245
- 7 - R. Tricot, D. Colonna, B.Alderete,Presse Médicale,1960,68.905.
- 8 - R. V. Maney et coll.,J.Amer.Pharm.Assoc,Ed.Scient.1946,35,266
- 9 - F. Mercier et coll.Soc.Pharm.Montpellier, 1949,2,14
- 10 - A. Quevauviller et H. Morin, Presse Médicale, 1953, 61,1480
- 11 - A. Quevauviller,Actualités pharmacologiques,8ème série,1955,10
- 12 - Mc.Coll et coll, J.Pharmacol. Exp. Therap., 1956,116,343
- 13 - H. Jacobi et coll, Arzneimit. Forsch, 1956, 6, 41
- 14 - C. B. Nash et E. Manley, Arch. int.pharmacodyn, 1963,142,67
- 15 - C. Colombi et G.C. Maggi, Praxis, 1949, 2, 714
- 16 - A. Bertelli et coll. Boll. Chim. Farm., 1962, 101, 929
- 17 - M. Feindt, Arzneimit. Forsch, 1963, 13, 284
- 18 - S. Julius et coll. Current Therap. Research. 1962, 4, 457
- 19 - N Schwartz et coll., Current Therap. Research, 1962, 4, 437
- 20 - C.Swartz et coll, Amer, J. Med. Sc., 1963, 245, 573
- 21 - A. M. Antlitz et N.G. Valle, Current Therap.Research.1967,2,28
- 22 - L. C. Miller et M.L. Tainter, Proc.Soc.Exp.Biol.Med.1944,57,26
- 23 - G.Carpent,Arch.Anat.Microsc, et Morphol.exp.,1962, 51, 459
- 24 - H. Tuchmann-Duplessis et L.Mercier-Parot,C.R.Soc.Biol.1964,158
666
- 25 - Groupe d'étude des risques tératogènes,Thérapie,1967, 22,469
- 26 - Kiichi Takano et Hideo Nishimura,Anat.Reccord, 1967,158,303
- 27 - Rapport d'expertise pharmaco toxicologique par M.Robert JEQUIE
Docteur en pharmacie- expert toxicologue et pharmacologue
agréé par le Ministère des affaires Sociales.

BIBLIOGRAPHIE

Chapitre : Données de la pathologie expérimentale

- 1° - CIER J.F. et FROMENT A. "L'hypertension expérimentale" Revue du praticien, 19, 137, 1969.

BOUCHER R., VEYRAT R. De CHAMPLAIN J. et GENEST J. :
New procedures for measurement of human plasma
angiotensin and renin activity levels. Canad. Med.
Ass. J. 1964, 90, 194.
- 2° - GENEST J., De CHAMPLAIN J, STRONG C., et BOUCHER R. :
Le système rénine angiotensive dans l'hypertension
humaine. Club international sur l'hypertension
artérielle. Première réunion. L'expansion scienti-
fique française. Paris, 1965, p. 130.
- 3° - MENARD J, MEYER PH. et MILLIEZ P. : L'hypertension
artérielle d'origine rénale : sécrétion inappropriée
de rénine. La Presse Médicale, 1967, 75, 2083.
- 4° - LARAGH J.H. : Dependence of the vasoactivity of
angiotensin on the state of sodium balance. Club
international sur l'hypertension artérielle. Première
réunion. L'expansion scientifique française, 1965,
p. 92.
- 5° - DUCROT H, JUNGERS P., FUNCK-BRENTANO J.L., PRERRIN
D., CROSNIER J. et HAMBURGER J. : L'action de la
transplantation rénale humaine sur l'hypertension
artérielle. Club international sur l'Hypertension
artérielle, Première réunion. L'expansion scienti-
fique française. Paris, 1965, p. 208
- 6° - GROLLMAN A. : the humoral role of the kidney in
hypertension. Club international sur l'hypertension
artérielle, première réunion. L'expansion scienti-
fique française. Paris 1965, p. 169
- 7° - MEYER Ph., LAGRUE G et MILLIEZ P. : la fonction
antihypertensive du rein. Path. Biol. 1965, 13, 1044.
- 8° - HUME D.M. : Renal homotransplantation in man. Annual
review medicine, 1967, 18, 229.

- 9° - MENEELY G.R. : The experimental epidemiology of sodium chloride toxicity in the rat. The epidemiology of hypertension. Grune et Stratton. New-York, 1967, p.240
- 10° - KOLETSKY S. : Pathogenesis of experimental hypertension induced by salt. Amer. J. Cardiol, 1961, 8, 576.
- 11° - CIER JF. : les enseignements de la médecine expérimentale dans les problèmes de l'hypertension. Rev. Fran. Etudes clin. biol. 1961, 6, 73.
- DAHL L.K. : Effects of chronic salt excess feeding. Induction of self sustaining hypertension in rats. J. Exp. Med. 1961, 114, 231.
- 12° - CIER J.F., BESSON J. et CHAMBON R. : la pénétration intra-cellulaire du sodium dans l'hypertension expérimentale par surcharge du régime en chlorure de sodium chez le rat. C.R. Soc. Biol., 1963, 157, 307.
- 13° - CIER J.F. et FROMENT A. : le sodium dans les hypertension expérimentales. Path. Biol. 1965, 13, 1052.
- 14° - LAGRUE G., MEYER Ph., CHEVILLARD Cl, SAMARCQ P, HALPERN B-N, et MILLIEZ P. : Corrélations entre le sodium des parois artérielles, les lésions artérielles et la pression artérielle chez le lapin hypertendu. Club international sur l'hypertension artérielle. Première réunion. L'expansion scientifique française, 1965, p. 231.
- 15° - MEYER Ph, LAGRUE G., CHEVILLARD C., SAMARCQ C., HALPERN B et MILLIEZ P. : Corrélations entre le sodium des parois artérielles, les lésions artérielles et la pression artérielle chez le lapin hypertendu. Rev. Franç. Etudes clin. Biol. 1965, 10, 640.
- 16° - TAZARI R.C., HIRANO J., DUSTAN H-P. et MASSON G.M.-C. : Rôle du sodium dans l'hypertension artérielle. Path. Biol. 1968, 16, 547.
- 17° - FRITEL D. et MEYER Ph : "L'hypertension artérielle et son traitement". Maloine. Paris, 1967.
- 18° - FROMENT A. : "Contribution à l'étude des perturbations hydro-électrolytiques au cours de l'hypertension par surcharge en sel et en désoxycorticostérone chez le rat" Bosc Edit. Lyon, 1966.
- 19° - MENARD J. MEYER Ph., et MILLIEZ P. : "l'hypertension artérielle d'origine rénale : sécrétion inappropriée de rénine" Press. Méd. 75, 2083, 1967.
- 20 - VALLESE J. : "Natriurétiques, Hypotenseurs et régime hyposodé dans l'hypertension artérielle". Thèse Lyon, 1969 (n° 46)

VU, le Président de Thèse :

VU et permis d'imprimer :
Le Doyen de la Faculté Mixte
de Médecine & de Pharmacie
de CAEN

